



L'architecture fonctionnelle intégrant le contrôle cognitif et le contrôle motivationnel dans le cortex préfrontal humain.

Sylvain Charron

► To cite this version:

Sylvain Charron. L'architecture fonctionnelle intégrant le contrôle cognitif et le contrôle motivationnel dans le cortex préfrontal humain.. Neurosciences. Ecole Polytechnique X, 2011. Français. NNT: . pastel-00651087

HAL Id: pastel-00651087

<https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00651087>

Submitted on 20 Dec 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse de doctorat de l'École Polytechnique
spécialité sciences cognitives

**L'architecture fonctionnelle intégrant le
contrôle cognitif et le contrôle motivationnel
dans le cortex préfrontal humain.**

Présentée et publiquement défendue le 19 septembre 2011
pour l'obtention du titre de docteur de l'École Polytechnique
par

Sylvain CHARRON

Thèse effectuée sous la direction du Pr. Étienne KOECHLIN
au Laboratoire de Neurosciences Cognitives
École Normale Supérieure – INSERM U960
et du Pr. Paul BOURGINE
au Centre de Recherche en Épistémologie Appliquée
École Polytechnique – CNRS UMR7646

Jury :

Pr. Richard LÉVY	Rapporteur
Dr. Mathias PESSIGLIONE	Rapporteur
Dr. Jean-Claude DREHER	Examineur
Pr. Alan KIRMAN	Examineur
Dr. Dominique LUZEAUX	Examineur
Pr. Étienne KOECHLIN	Directeur de thèse
Pr. Paul BOURGINE	Codirecteur de thèse

À ma mère...

Je tiens à remercier tout ceux qui m'ont permis de faire cette thèse et soutenu pendant toutes les années qu'il m'a fallu pour l'achever. Je remercie en premier lieu Étienne Koechlin pour avoir dirigé ma thèse et m'avoir appris tout ce qui en fait la matière, tant du point de vue expérimental que conceptuel, ainsi que Paul Bourguine qui le premier m'a mis sur la voie des neurosciences cognitives et a suivi l'avancée de mes travaux.

Je réserve mes remerciements particuliers à Olivia, Anne et Daria pour leur amitié et leurs encouragements tout au long de cette thèse.

Pour les échanges scientifiques qu'ils m'ont offert, je remercie Guillaume Hollard, Jean-Christophe Vergnaud, Hilke Plassmann, Olivier Oullier et Mathias Pessiglione.

Je remercie aussi pour leur aide lors des phases de conception et d'analyse des expériences ici rapportées Frédérique Kouneiher, Alexandre Hyafil et Christopher Summerfield.

Merci encore aux autres membres des laboratoires qui m'ont accueilli — le CREA, ANiM, le LNC, puis le LSCP — notamment David, Camille, Francesco, Carla et Gabriel ; Thomas, Taeko, Bruno, Stéphane et Loïc ; Ben&Luc, Beth, Sven, Katia, Goulven, Laurence, Maël et Muriel ; Sid, Nathan, Lucille, Bria et Marine, avec une mention spéciale à nos secrétaires Marie-Jo, Laura et Radhia.

Un coucou aussi aux habitués du pot du vendredi soir à la Montagne qui n'ont pas encore été cités : Agnès, Sébastien, Lucile et Éric, et aux fidèles de Cognivence et de la Fresco et tout particulièrement Guillaume.

Les résultats présentés n'existeraient pas sans la participation volontaire des sujets à nos expériences, ils ont passé quelques heures de leur vie à effectuer des tâches plutôt pénibles devant un écran ou dans un scanner, je les en remercie. Quant à l'acquisition des activations cérébrales de ces sujets, elle fut effectuée avec l'aide du personnel du Centre d'Imagerie de la Timone à Marseille et du CENIR à Paris.

Pour finir, mes derniers remerciements seront pour les relecteurs de ma thèse, notamment ma sœur Amandine.

Résumé : Le cortex préfrontal est le siège de la fonction exécutive, la capacité cognitive de haut niveau qui permet aux humains d’agir non seulement en réaction aux stimuli externes mais aussi en fonction de buts internes. Dans cette thèse nous étudions l’interaction entre les processus cognitifs et motivationnels de la fonction exécutive. Nous proposons que le concept clef pour comprendre l’architecture fonctionnelle des cortex préfrontaux latéral et médian est la fenêtre temporelle d’intégration de l’information qui structure la séparation des processus de contrôle selon un axe caudo-rostral. Ainsi les régions préfrontales postérieures permettent l’adaptation du comportement immédiat sur la base des informations portées par le stimulus et son contexte. Les régions préfrontales moyennes sont impliquées dans le maintien d’un ensemble de règles comportementales et des valeurs qui leur sont associées au cours d’une même série d’essais. Pendant un embranchement cognitif, les cortex préfrontaux médians droit et gauche peuvent encoder séparément les valeurs associées à la tâche interrompue et à la tâche en cours. La région frontopolaire intègre ces valeurs et contrôle l’exécution d’une tâche double. Ainsi, les propriétés du cortex préfrontal médian et frontopolaire, qui limitent à deux le nombre de tâches conjointement traitées, pourraient néanmoins jouer un rôle fondamental dans la capacité à générer un comportement complexe en coordonnant la tâche présente et les buts futurs.

Abstract : The prefrontal cortex subserves executive function, the high-level cognitive ability that allows humans to generate behavior which does not depend only on external stimuli but also on internal goals. In this thesis we investigate the interaction between cognitive and motivational processes involved in executive function. We propose that the key concept to understand the functional architecture of lateral and medial prefrontal cortices is time-scale of information integration, which drives the fractionation of control processes along a caudo-rostral axis. Accordingly, posterior prefrontal regions drive immediate behavior adaptation on the basis of information conveyed by a stimulus and its context. Middle prefrontal regions are involved in maintaining over a series of trials a set of behavioural rules and processing their associated values. During a cognitive branching, the left and right medial prefrontal cortices can separately encode the values associated with delayed and ongoing task. The frontopolar region integrates these values and controls dual-task performance. Thus the functional properties of frontopolar and medial prefrontal cortices, despite being limited to the processing of two concurrent tasks, may play a critical role in the ability to generate complex behavior by coordinating ongoing task and future goals.

Table des matières

1	Introduction.	11
I	Anatomies et fonctions du cortex préfrontal humain.	19
2	Généralités sur le cerveau humain.	21
2.1	Vue globale de l'organisation du cerveau humain.	22
2.2	Le cortex préfrontal.	23
3	Le cortex préfrontal latéral.	29
3.1	Les différentes régions du cortex préfrontal latéral.	30
3.2	Les théories du préfrontal latéral.	31
3.2.1	Théories mnésiques.	31
3.2.2	Bilan.	32
3.2.3	Théories attentionnelles.	32
3.2.4	Le modèle en cascade.	34
3.2.5	Autre proposition : hierarchie des représentations. . .	35
4	Le cortex préfrontal médian.	37
4.1	Anatomie du cortex préfrontal médian.	38
4.2	Theories fonctionnelles du cortex prefrontal médian.	41
4.2.1	L'interprétation motrice de la fonction du cortex pré- frontal médian.	41
4.2.2	Vers une interprétation attentionnelle.	42
4.2.3	Les limites de ces deux théories.	46
4.2.4	La théorie de l'association action-conséquence.	49
5	Le cortex frontopolaire.	51
5.1	Anatomie du cortex frontopolaire.	52
5.2	Fonctions du cortex frontopolaire.	54

5.2.1	Les théories mnésiques.	54
5.2.2	Les embranchements cognitifs.	57
5.2.3	L'intégration d'opérations cognitives.	58
5.2.4	Les théories plus récentes.	59
5.2.5	Bilan.	60
II	Théories intégratives du cortex préfrontal.	61
6	Un manque dans les théories pré-existantes.	63
7	Organisation relative au degré d'intégration temporelle dans le PFC latéral et médian.	67
7.1	Modèle proposé.	68
7.2	Expérience permettant de tester ce modèle.	70
7.2.1	Comment définir une motivation contextuelle ou épistémique.	70
7.2.2	Demande en contrôle cognitif.	71
7.2.3	Le paradigme expérimental.	73
7.2.4	Résultats comportementaux.	76
7.2.5	Résultats d'imagerie cérébrale.	78
7.2.6	Connectivité fonctionnelle.	84
8	Intégration du contrôle cognitif et du contrôle motivationnel dans le cas des embranchements cognitifs.	89
8.1	Hypothèse de travail.	90
8.1.1	Prendre en compte les récompenses dans le comportement multitâche.	90
8.1.2	Modèle Computationnel.	91
8.2	Protocole expérimental.	95
8.2.1	Le facteur cognitif.	95
8.2.2	Les facteurs motivationnels.	97
8.3	Résultats comportementaux.	101
8.3.1	Analyse des données comportementales.	101
8.4	Résultats d'imagerie cérébrale.	109
8.4.1	Méthode d'analyse.	109
8.4.2	Résultats d'imagerie.	111
8.4.3	Régions impliquées dans les embranchements cognitifs.	111
8.4.4	Régions impliquées dans le traitement des informations motivationnelles lors de l'exécution d'une tâche unique.	112

8.4.5	Régions impliquées dans le traitement des informations motivationnelles lors de l'exécution d'une tâche double.	114
8.4.6	Activation frontopolaire.	118
III	Discussion.	119
8.5	L'intégration des informations cognitives et motivationnelles à différentes échelles temporelles.	121
8.5.1	Dissociation dans le préfrontal en fonction de l'échelle d'intégration temporelle.	121
8.5.2	Est-ce que notre modèle permet de rendre compte des théories concurrentes ?	122
8.5.3	Le cas du comportement guidé par la récompense. . .	124
8.5.4	Cohérence avec les données de connectivité anatomique bas niveau.	125
8.6	Dissociation des récompenses associées à chaque tâche lors d'un embranchement	129
8.6.1	Récapitulatif des résultats.	129
8.6.2	Interprétation de la séparation hémisphérique.	129
8.6.3	L'impossibilité de jongler avec trois tâches.	130
8.6.4	Cohérence avec des données de connectivité bas niveau.	131
8.6.5	Rôle du cortex frontopolaire.	133
IV	Conclusion.	135
V	Annexes : articles.	159

Chapitre 1

Introduction.

Une des caractéristiques qui distinguent l'être humain de l'animal est sa capacité à effectuer des actions qui ne sont pas uniquement des réponses aux stimuli externes provenant de l'environnement à l'instant présent. L'homme est ainsi capable d'élaborer des plans d'action complexes de telle sorte qu'une action choisie puisse d'une part dépendre de paramètres internes tels les désirs et les intentions et d'autre part inclure une dimension temporelle plus complexe. Si les choix raisonnés, probablement ceux qui singularisent le plus l'humain, sont encore peu accessibles aux neurosciences cognitives, celles-ci peuvent nous apporter un éclairage sur certaines dimensions de notre nature humaine qui ne peuvent être élucidées ni par l'introspection ni par des études comportementales.

L'enjeu des neurosciences cognitives de la décision consiste à expliquer comment l'organisation fonctionnelle du cerveau humain permet à la fois de s'extraire des contingences environnementales et d'autre part de mobiliser un ensemble d'autres paramètres du choix au regard desquels l'action sera sélectionnée. Cette démarche nécessite un aller-retour constant entre la construction des concepts pertinents pour rendre compte de la prise de décision et la caractérisation des mécanismes cérébraux correspondants. Ceci nous permet de comprendre d'une part comment le cerveau est fonctionnellement organisé et d'autre part quelles particularités sont de fait imposées par l'organisation du système sur les processus de décision.

Le cadre théorique général dans lequel se situent ces travaux de thèse est celui de la fonction exécutive [Gilbert 08] qui identifie le cortex préfrontal comme siège des processus cérébraux impliqués dans l'initiation, l'élaboration, la réalisation et l'évaluation de plans d'action. L'objectif de nos travaux est d'étudier comment sont intégrées deux composantes de la fonction exécutive : le contrôle cognitif et le contrôle motivationnel, respectivement associées à la partie latérale et médiane du cortex préfrontal. Il existe une troisième dimension de la fonction exécutive, le contrôle émotionnel, une autre forme d'évaluation de l'action qui ne sera pas abordée dans cette thèse.

La notion de contrôle rend compte des processus qui permettent dans une situation donnée la sélection de l'action appropriée orientée vers d'un but. La première chose à considérer, assez logiquement, est l'appréciation de la situation. Pour prendre un exemple qui nous servira tout au long de cette introduction, sachez que je rédige habituellement chez moi avec une tablette de chocolat à portée de main. Spontanément, comme j'aime le chocolat, j'ai

tendance à en croquer un bout. Lorsque je me trouve au laboratoire par contre, le chocolat à portée n'est pas forcément le mien mais souvent une ressource collective ; ce geste machinal de croquer la tablette peut me valoir quelques remarques. L'action appropriée sera alors de casser la tablette puis de porter un morceau de chocolat à ma bouche sans avoir auparavant négligé de proprement replier l'alu autour de la tablette.

Typiquement, cette manière d'outrepasser l'action spontanée (croquer la tablette) induite par le stimulus pour sélectionner l'action la plus appropriée à la situation (casser la tablette) caractérise la mise en oeuvre d'un contrôle cognitif [Miller 01]. Les processus cérébraux qui sous-tendent cette fonction ont été identifiés comme spécifiques du cortex préfrontal latéral.

Cette thèse est se fonde sur la théorie d'Étienne Koechlin dite « modèle en cascade du contrôle cognitif » [Koechlin 03, Koechlin 07b], qui précise la manière dont se fait l'étape d'intégration des informations pertinentes pour la décision à prendre. Cette théorie est structurée autour de deux concepts clef.

L'échelle d'intégration temporelle est le premier concept clef. Cette théorie propose que des aires distinctes au sein du cortex préfrontal latéral intègrent l'information à différentes échelles temporelles, le premier niveau d'intégration s'applique aux informations qui sont présentes en même temps que le stimulus, ce que nous appellerons désormais le contexte, le second niveau correspond à l'intégration d'informations pertinentes qui ont été présentées antérieurement, la validité de ces informations définissant un épisode comportemental. Il existe un troisième niveau d'intégration temporelle du contrôle dont nous allons parler un peu plus bas.

Le second concept clef est celui de hiérarchie des processus de contrôle cognitif, c'est-à-dire que chaque niveau est subordonné au niveau d'intégration supérieur. Pour y voir plus clair, poursuivons notre exemple : si je suis au labo un soir mais que mes camarades, lorsqu'ils sont partis ont lancé à mon intention « Bon, on y va. Tu peux finir le chocolat vu que ça va encore te tenir lieu de repas ; de toute façon on refait le stock demain ! », je peux de nouveau croquer la tablette à pleines dents. De la même manière, si j'ai invité à passer d'ici peu chez moi quelqu'un qui ne résistera pas à un bout de chocolat, je vais casser la tablette au lieu de la croquer.

Comme l'illustre cette affaire de tablettes de chocolat, au moment de sélectionner une action, dans un cas banal, l'association sensori-motrice {ta-

blatte, croquer} suffit, par contre la présence de signaux environnementaux caractéristiques de l'environnement « laboratoire » engage un niveau de contrôle contextuel qui a pour conséquence de favoriser l'action « casser » associée au stimulus « tablette de chocolat », elle-même pouvant être reléguée au profit d'une autre action si une information présente en mémoire induit un contrôle épisodique comme durant l'épisode comportemental « soirée » qui est initié par l'annonce de mes camarades et vaudra tant qu'il restera du chocolat.

Nous avons promis plus haut de parler du troisième niveau d'intégration temporelle du contrôle, appelé contrôle d'embranchement [Koechlin 99, Koechlin 07b] qui s'exerce lorsqu'il faut en plus de l'épisode comportemental courant tenir compte d'autres épisodes comportementaux. Pour pousser notre exemple dans ses retranchements, imaginons que me prenne l'envie d'un chocolat chaud, il est alors temporairement plus efficace de casser quelques morceaux à la main pour les faire fondre dans mon mug au micro-onde avant d'incorporer le lait plutôt que de croquer plusieurs fois la tablette puis recracher chaque bouchée. Cette situation correspond à un enchaînement d'épisodes comportementaux. En effet même si temporairement une règle différente s'applique, cette petite exception ne change rien à l'épisode comportemental qui couvre la soirée.

La sélection d'une action est ainsi la résultante d'une cascade de processus de contrôle cognitif, ceux qui correspondent à l'échelle d'intégration la plus large ayant la préséance.

C'est un apport fondamental de la théorie du modèle en cascade d'Étienne Koechlin que d'avoir montré d'une part que ces deux niveaux de contrôle reposent sur des processus cérébraux qui engagent spécifiquement des sous-régions distinctes au sein du cortex préfrontal latéral selon un axe antéro-postérieur — à savoir le cortex préfrontal latéral postérieur pour le contrôle contextuel, le cortex préfrontal latéral moyen pour le contrôle épisodique et le cortex frontopolaire pour le contrôle d'embranchement — et d'autre part d'intégrer un principe d'économie de moyen. En effet, l'irruption des processus de contrôle cognitif dans une décision se fait en fonction des besoins.

Cette dernière remarque n'est pas si innocente qu'elle en a l'air, elle implique en effet que le contrôle est une ressource coûteuse et met en évidence l'importance de principes d'allocation de cette ressource en fonction des situations. Pour le moment, nous avons exposé une théorie de la manière dont

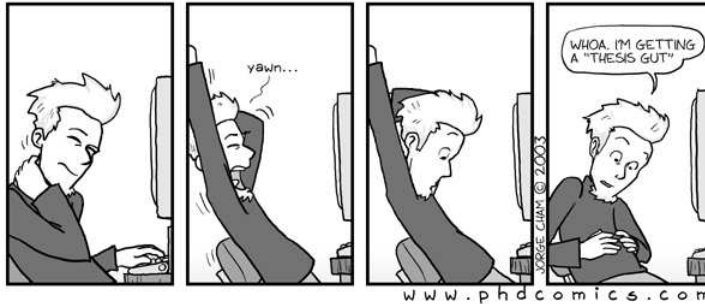
le contrôle cognitif structure l'intégration des informations relatives à la sélection de l'action. Il ne s'agit là que d'une partie des informations qui sont intégrées dans un processus de décision. Dans la première phrase de l'exemple de l'art et la manière de déguster du chocolat en travaillant, on retrouve expédiée en quelques mots « j'aime le chocolat » la dimension émotionnelle liée au stimulus, or si je n'avais pas fait l'expérience de la dégustation de chocolat et éprouvé toutes les sensations qui en découlent, je n'aurais pas la même incitation à en croquer.

Les informations véhiculées par mes sens et condensées sous forme d'affects liés au stimulus participent donc à la décision, mais comme nous l'avons déjà précisé plus haut, nous n'aborderons pas cet aspect dans la thèse. Par contre nous nous concentrerons sur la manière dont sont prises en compte par le système exécutif les informations motivationnelles qui permettent d'évaluer les avantages et inconvénients qui découlent d'une décision. Cette notion est appelée contrôle motivationnel au sens où ces informations vont jouer sur la manière dont la ressource de contrôle exécutif est allouée.

Le processus de décision qui aboutit à la consommation de chocolat peut en effet relever d'autres considérations que purement édonistes. Prosaïquement le chocolat représente un apport en calories qui est indispensable à ma survie et de surcroît rapidement assimilable. Outre un bon stock de glucose, le chocolat contient des composés, notamment la théobromine, qui aident à déstresser tout en maintenant un niveau d'éveil propice à l'écriture. En contrepartie, cette forte teneur en sucre entraîne toute une batterie d'inconvénients, de la crise de foie jusqu'aux caries dentaires. Cet autre aspect est lui aussi caché dans les paragraphes précédents, en effet je n'ai pas l'habitude de manger du chocolat tout au long de mes journées, je sais fort bien que cela entraînerait un déséquilibre dans mon alimentation avec toutes les conséquences évoquées. Ce n'est que dans un contexte particulier — comme explicité au début de l'exemple, la rédaction de cette thèse — que la consommation chronique de chocolat devient pertinente. Par ailleurs si la remarque de mes camarades avait été différente, raillant par exemple mon embonpoint en fin de thèse (figure 1.1 page 16), j'aurais pu en conséquence déconsidérer le chocolat pour un moment.

Comme nous pouvons le voir dans ces exemples, la notion de contrôle motivationnel est fondamentale et complémentaire à celle de contrôle cognitif, en effet même si je sais dans quelle situation il vaut mieux croquer ou

FIGURE 1.1 – Illustration par Jorge Cham dans son webcomics « Piled Higher and Deeper, a grad student comic strip » d’une conséquence de l’activité hautement sédentaire de rédaction de thèse couplée à une redéfinition temporaire des objectifs premiers de l’alimentation humaine (source : <http://www.phdcomics.com/comics/archive.php?comid=343>).



casser en morceaux une tablette de chocolat, nous pouvons sentir que l’engagement de ces processus de sélection va dépendre aussi de l’évaluation des conséquences de la consommation de chocolat. Par ailleurs il se détache aussi de ces exemples que l’intégration des informations motivationnelles pourrait aussi s’effectuer en fonction d’un critère d’intégration temporelle. Ces deux idées ici esquissées, qui pour l’instant n’ont pratiquement pas été abordées dans les neurosciences de la décision, sont à l’origine de la bonne centaine de pages qui suivent.

Dans une première partie, nous allons présenter l’objet étudié, à savoir le cortex préfrontal en présentant successivement les régions préfrontales médianes, latérales et frontopolaires, d’abord d’un point de vue structurel, puis d’un point de vue fonctionnel. Les neurosciences cognitives sont une science en plein développement dont les constructions conceptuelles ne sont pas encore stabilisées. Elles sont remises en cause et modifiées au fur et à mesure que se précise notre connaissance empirique du fonctionnement cérébral. Nous nous attacherons donc à exposer la façon dont différentes théories se sont succédées pour rendre compte les fonctions associées à ces régions du cortex préfrontal.

En début de seconde partie, en guise de transition, nous présenterons les pistes théoriques qui rendent compte de la façon dont deux composantes du contrôle exécutif à savoir le contrôle cognitif et le contrôle motivation-

nel, et partant, les régions préfrontales latérales et médianes, interagissent. Ceci nous amène à poser la thèse défendue : les processus de contrôle motivationnel dans le cortex préfrontal médian sont organisés selon un principe d'échelle d'intégration temporelle qui reflète celui qui dirige l'organisation du contrôle cognitif dans les régions préfrontales latérales ; à chaque niveau de cette échelle, le contrôle cognitif et le contrôle motivationnel sont intégrés afin de prendre en compte les informations pertinentes lors d'un processus de décision.

Pour argumenter en faveur de cette thèse, nous détaillerons deux expériences d'imagerie cérébrale.

La première expérience porte sur les deux premiers niveaux d'intégration temporelle tels que définis dans le modèle en cascade pour le contrôle cognitif : le niveau contextuel et le niveau épisodique. L'objectif de cette expérience est dans un premier temps de vérifier si ce même principe de dissociation en fonction du niveau d'intégration temporelle sous-tend l'organisation fonctionnelle du contrôle motivationnel dans le cortex préfrontal médial. Et dans un second temps de caractériser les interactions entre le traitement des informations de nature motivationnelle et des informations liées à la sélection de l'action.

La seconde expérience porte sur le dernier niveau d'intégration temporelle, à savoir les embranchements cognitifs, et vise à répondre à deux questions. Tout d'abord durant un embranchement cognitif, lorsqu'il est nécessaire de maintenir un ensemble d'informations relative à un autre épisode comportemental que celui relatif à l'action en cours, est-ce que l'intégration des informations motivationnelles associées à chaque épisode comportemental se fait séparément ? Ensuite, comment ces informations motivationnelles sont prises en compte par le système exécutif lors du processus de contrôle d'embranchement ?

Pour finir, la discussion développe les conséquences conceptuelles des résultats expérimentaux sur notre compréhension des processus décisionnels chez l'homme.

Première partie

Anatomies et fonctions du
cortex préfrontal humain.

Chapitre 2

Généralités sur le cerveau humain.

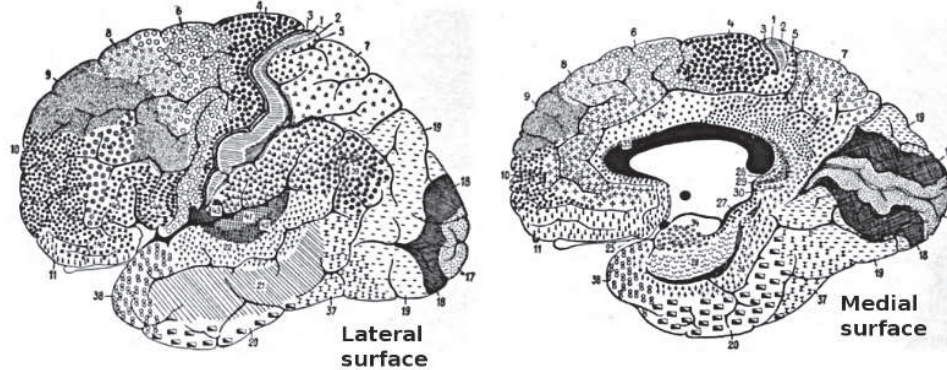
2.1 Vue globale de l'organisation du cerveau humain.

L'encéphale humain comprend le tronc cérébral, le cervelet et le cerveau proprement dit, constitué de deux hémisphères symétriques par rapport au sillon sagittal qui les sépare et reliés par d'importants faisceaux d'axones : les commissures inter-hémisphériques. La partie externe des hémisphères est constituée d'un tissu à forte densité en corps cellulaires de neurones, le cortex, dont le développement induit des plissements qui permettent une première segmentation du cerveau sur la base des gyri et sillons ainsi constitués.

D'un point de vue anatomique, chaque hémisphère cérébral est divisé en quatre lobes et deux structures internes, le lobe insulaire et le système limbique. Les lobes principaux sont identifiés par rapport aux sillons qui les séparent. De l'avant vers l'arrière, on identifie le lobe frontal, puis, séparé de ce dernier par le sillon central, le lobe pariétal qui s'arrête au sillon pariéto-occipital pour laisser place au lobe occipital. Situé latéralement par rapport à ces trois structures, le lobe temporal est séparé du lobe frontal et du lobe pariétal par le sillon latéral (appelé aussi scissure de Sylvius), et du lobe occipital par l'incisure pré-occipitale. Le lobe insulaire, constitué de cinq circonvolutions est situé au fond de la scissure de Sylvius. Le système limbique regroupe à la fois des structures corticales — le girus cingulaire et la cinquième circonvolution temporale — et l'ensemble des noyaux sous-corticaux.

Un autre mode de segmentation du cerveau utilisé couramment est fondé sur les différences d'organisation des couches cellulaires du cortex et des types de neurones qu'elles contiennent. La première carte cytoarchitectonique du cerveau humain est celle de Brodmann ([Brodmann 09]) établie au début du XXème siècle à l'aide de colorations de tranches d'un unique cerveau. Même si cette cartographie fut par la suite mise à jour et modifiée, par exemple suite aux travaux de Von Economo, elle reste une référence majeure et nous nous y rapporterons tout au long de cette thèse. La cytoarchitectonie du cerveau des singes fut aussi progressivement décrite et, plus récemment, les correspondances entre les cartes cytoarchitectoniques des primates humains et non humains furent établies, notamment grâce aux travaux de Petrides et Pandya [Petrides 94].

FIGURE 2.1 – Cartes cytoarchitectoniques de Brodmann.



2.2 Le cortex préfrontal.

Cette thèse porte essentiellement sur le cortex préfrontal (PFC) qui correspond pour les primates à la partie antérieure du lobe frontal, la partie postérieure correspondant au cortex moteur et prémoteur. Il n'existe cependant pas de limite anatomique à proprement parler entre les aires prémotrices et le cortex préfrontal.

D'un point de vue philogénétique comme ontogénétique, le cortex préfrontal est la partie du cerveau dont le développement est le plus tardif. Ainsi la taille relative du cortex préfrontale est maximale chez l'homme où elle représente environ un tiers du néocortex¹. Chez l'être humain, c'est la région qui se développe le plus longtemps, en corrélation avec le développement cognitif, elle n'atteint sa maturité qu'à la fin de l'adolescence [Paus 99].

Au sein du cortex préfrontal, on distingue les parties latérales, médiales et orbito-frontales du cortex préfrontal selon des critères cytoarchitectoniques, selon la connectivité et selon les différents types de déficits qu'y provoquent des lésions.

Cytoarchitectonie. Chez les primates humains et non humains, la cytoarchitectonie du cortex préfrontal présente une forte hétérogénéité. Elle est néanmoins caractérisée par deux gradients structuraux. Le premier gradient selon un axe postéro-anérieur est relatif à la couche granulaire IV, inexistante dans les régions motrices et prémotrices et qui se dessine d'autant plus

1. cette caractéristique serait aussi partagée par les grands singes, voir [Semendeferi 02]

que l'on progresse vers les régions antérieures [Barbas 89]. Le second gradient global correspond à la différenciation laminaire qui s'affine des régions médiales et ventrales vers les régions latérales comportant 6 couches bien distinctes [Mesulam 02].

Connectivité. Le cortex préfrontal présente une connectivité caractéristique sur laquelle s'appuient les théories de la fonction frontale.

Le cortex préfrontal latéral et médian possède de nombreuses connexions avec les régions associatives visuelles et auditives du cortex pariétal postérieur et du cortex temporal, ainsi qu'avec les régions du système limbique (plus marquée dans le cas du cortex préfrontal médian). Le cortex orbitofrontal se distingue des deux autres régions par sa connectivité prépondérante avec le système sympathique. Le PFC latéral reçoit des afférences des différents cortex associatifs, mais n'est pas (ou peu) connecté directement aux cortex sensoriels primaires. Cette connectivité étendue et réciproque entre PFC latéral et régions associatives suggère qu'il opère sur des informations sensorielles intégrées provenant des différentes modalités. De la même façon, les régions postérieures du cortex préfrontal latéral sont connectées avec les régions prémotrices, mais pas directement avec le cortex moteur primaire [Petrides 02]. D'où l'idée maîtresse que la fonction frontale est à la fois d'intégrer les informations provenant des cortex associatifs, et de réguler les flux d'informations qui conduisent de la perception à l'action.

Les connexions du PFC avec les structures sous-corticales sont caractérisées par des boucles cortico-striato-thalamo-corticales, chacune connectant une région du CPF avec des sous-régions spécifiques du striatum, du pallidum et du thalamus medio-dorsal [Alexander 86]. On distingue la voie préfrontale latérale, la voie orbitofrontale latérale et la voie frontale médiane [Cummings 95, Carmichael 96]. Le dysfonctionnement de chacun de ces circuits produit un effet spécifique sur le comportement, suggérant que les régions médiane, orbitale et latérale du PFC sous-tendent des fonctions différentes [Fuster 01].

Toutes les régions préfrontales reçoivent en outre des inputs monoaminergiques et cholinergiques provenant du tronc cérébral.

Pour finir, ces différentes régions du PFC sont fortement interconnectées, avec une prédominance des connexions entre régions d'un même gradient de différenciation laminaire [Barbas 00].

Neuropsychologie. L'étude des effets des lésions du cortex préfrontal chez l'humain fut l'une des bases de la dissociation entre PFC médian, latéral et orbito-frontal, elle a aussi permis de mieux cerner la fonction frontale [Fuster 01]. La première caractéristique des lésions du cortex préfrontal est qu'elles n'engendrent pas de déficit immédiatement reconnaissable, comme le serait une paralysie pour les régions motrices, avec quelques exceptions tout de même : les aphasies caractéristiques des lésions qui touchent les aires frontales du langage.

Les lésions du cortex orbitofrontal ont pour conséquence des troubles caractéristiques du comportement social et de l'évaluation émotionnelle. Les patients agissent ainsi avec des étrangers de la même façon qu'avec des proches, et comparativement avec des patients dont les lésions touchent le cortex préfrontal latéral, ils évaluent leur habileté sociale bien meilleure qu'elle n'est en réalité. Ces patients présentent aussi un déficit de la reconnaissance de stimuli émotionnels, qu'il s'agisse de visages ou de sons exprimant une émotion [Hornak 96, Bechara 00b], et reportent une modification de leur expérience subjective liée aux émotions suite à leur atteinte neurologique [Hornak 00]. Une autre conséquence de ces lésions a trait à l'attribution d'une valeur à des stimuli renforceurs dans des paradigmes d'apprentissage par renforcement.

Les lésions du cortex ventromédian, qui recouvre à la fois la partie médiane du cortex orbitofrontal et la partie subgéniale du cortex préfrontal médian, induisent des troubles similaires de la décision. Ce déficit a donné naissance à la théorie des marqueurs somatiques [Bechara 00a] qui explique une erreur par une évaluation incorrecte de l'état physiologique associé à un stimulus, ce dernier étant un marqueur de la valeur du stimulus.

À propos des patients qui présentent des lésions du cortex médian, deux comportements à première vue antagonistes ont été rapportés. Certains patients présentent une forte apathie, c'est-à-dire une atteinte de l'auto-initiation de l'action : les patients sont incapables de choisir entre plusieurs alternatives, ou même restent passifs et n'effectuent une action que lorsqu'ils en reçoivent l'ordre [Levy 06]. D'autres patients présentent au contraire un comportement impulsif guidé par les récompenses immédiates, sans inhibition ni prise en compte des conséquences [Bechara 00b, Mesulam 02]. En fait ces deux troubles du comportement participent d'un même déficit de l'évaluation de la motivation associée à un contexte ou à une action. Dans le cas de l'apathie, la motivation est insuffisante pour déclencher l'action, alors que

le comportement impulsif découle d'une sous-évaluation des issues négatives d'une action ou d'un manque de pondération de l'action relativement au contexte motivationnel.

Un autre type de comportement impulsif est caractéristique cette fois de lésions du cortex préfrontal latéral et fut décrit comme un trouble de l'attention. Les patients ne peuvent s'empêcher d'abandonner la tâche en cours pour saisir et manipuler chaque objet qu'ils aperçoivent. Ainsi les patients se saisissaient d'un abaisse-langue ou d'une seringue et l'utilisaient dans un simulacre d'acte médical sur le praticien qui les examinait [Lhermite 86] (figure 2.2 page 28). Ces patients effectuent spontanément l'action la plus courante associée à un objet, même lorsque le contexte rend ce comportement inapproprié, leur comportement est entièrement dirigé par les stimuli, sans prise en compte d'une information contextuelle. De même, d'autres patients préfrontaux latéraux ne peuvent s'empêcher d'imiter des gestes incongrus effectués par le médecin durant une consultation [Lhermite 86] (figure 2.2 page 28).

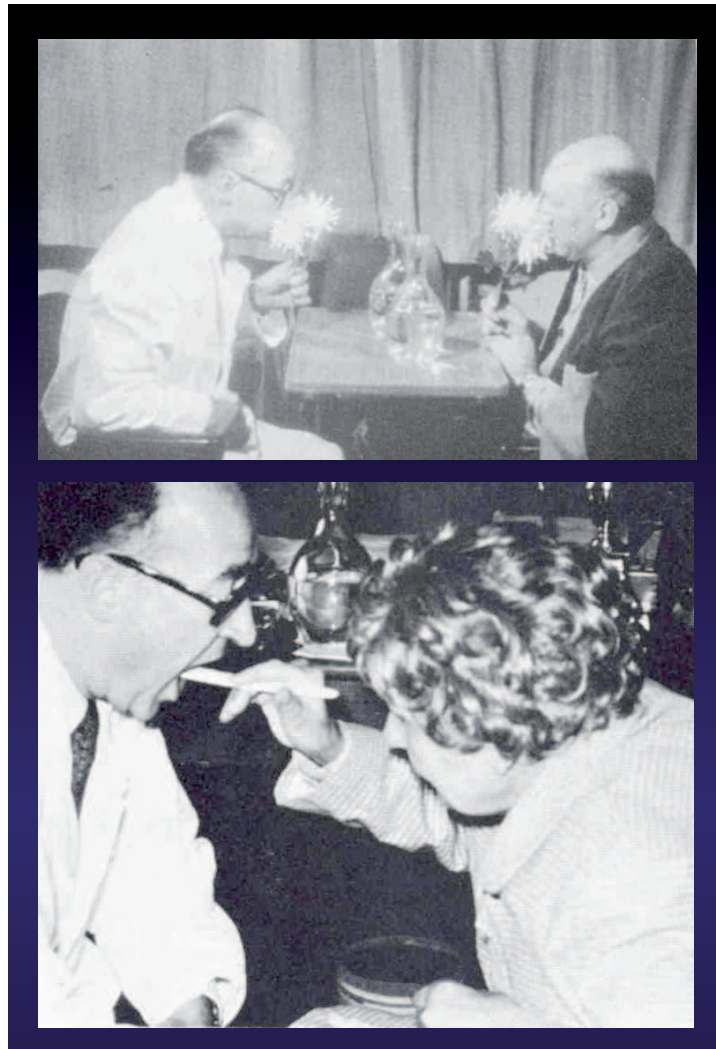
Un autre effet des lésions du PFC latéral touche à l'apprentissage : outre les difficultés à apprendre des règles ou à trouver des solutions à des problèmes nouveaux, les patients présentent un comportement caractéristique de persévération lorsque le contexte change. Le test du Wisconsin, couramment utilisé pour détecter les lésions préfrontales, fut bâti sur ce principe, il s'agit d'un reversal learning de règles d'associations. Une façon de caractériser les déficits rapportés consiste à les considérer comme une atteinte des processus d'inhibition d'actions fortement associées à un stimulus en fonction du contexte.

Dans le cas de lésions du cortex frontopolaire, la partie la plus antérieure du cortex préfrontal, s'ajoute un effet plus subtil de désorganisation du comportement. Les patients atteints de ces lésions ne présentent pas de déficit dans les tests classiques, ni tant qu'ils effectuent des actions routinières. Par contre ils ne parviennent pas à suivre un ensemble de règles, ni à ordonner une séquence d'action, ni à planifier leurs actions en vue d'un objectif [Luria 66]. Dans une expérience désormais célèbre, Shallice et Burgess ont donné une liste de course à des patients frontopolaires et ont détaillé leur parcours dans un grand magasin, situation de la vie courante moderne s'il en est. Les patients erraient dans le magasin et ressortaient sans même parfois avoir acheté les objets de la liste [Shallice 91].

Ces déficits ont contribué à définir la fonction frontale comme l'ensemble des fonctions cognitives supérieures qui déterminent le comportement intentionnel, organisé et dirigé vers un but. On les nomme aussi fonctions exécutives. Elles permettent de choisir les actions à effectuer dans des circonstances nouvelles ou lorsque l'évaluation des conséquences des actions routinières relativement au contexte indique que celles-ci ne sont plus appropriées. Les processus d'évaluation (régions préfrontales médianes et orbitofrontales) sont ainsi intimement liés aux processus de sélection et de planification (régions préfrontales latérales) et l'ensemble participe à l'adaptation du comportement.

Pour la suite nous laissons de côté la région orbito-frontale qui n'est pas l'objet de cette thèse. Nous allons passer en revue les théories de l'organisation fonctionnelle des régions préfrontales, médianes, latérales et frontopolaire. Nous porterons notre attention sur les concepts clef et la manière dont ces théories ont évolué ces dernières années. Ceci devrait nous permettre de préciser l'angle d'attaque qui nous semble le plus pertinent pour aborder la problématique de l'organisation fonctionnelle du cortex préfrontal humain.

FIGURE 2.2 – Photographies de patients frontaux présentant des symptômes classiques de dépendance environnementale du comportement. Supra : imitation d'un geste incongru du médecin. Infra : utilisation spontanée d'un abaisse-langue sur la personne du médecin.



Chapitre 3

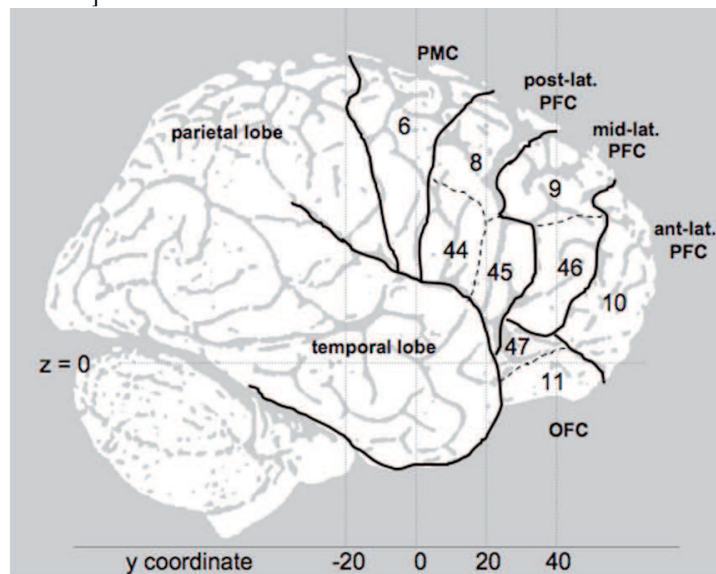
Le cortex préfrontal latéral.

3.1 Les différentes régions du cortex préfrontal latéral.

Le cortex préfrontal latéral comprend les aires de Brodmann 8 et 9 puis de 44 à 47, il couvre les parties latérales du gyrus frontal supérieur, le gyrus frontal moyen et le gyrus frontal inférieur.

(figure 3.1 page 30).

FIGURE 3.1 – Parcellation du cortex préfrontal latéral chez l'homme [Summerfield 09].



3.2 Les théories du préfrontal latéral.

Les théories de la fonction préfrontale s'enracinent dans les concepts de la psychologie. Nous pouvons ainsi distinguer deux courants théoriques dérivés, l'un, des théories de la mémoire, les fonctions frontales étant associées à la mémoire de travail dès le début des années 70, et l'autre, des théories attentionnelles. Dans chacun de ces deux courants, nous observons une évolution des concepts : plusieurs théories furent développées, pour rendre compte des résultats expérimentaux obtenus en neuropsychologie, en électrophysiologie puis en imagerie cérébrale.

3.2.1 Théories mnésiques.

La particularité du courant mnésique, fut d'avoir mis l'accent d'une part sur l'importance de l'aspect temporel de la fonction frontale, et d'autre part sur une certaine ségrégation fonctionnelle du PFC.

Ce courant théorique dérive historiquement des théories de la mémoire de travail. Les fonctions frontales ont en effet été identifiées au maintien temporaire d'une information en mémoire depuis les travaux de Jacobsen chez le singe dans les années 1930, qui ont montré que des singes qui avaient subi une ablation bilatérale du cortex préfrontal dorso-latéral ne sont plus capables d'effectuer correctement une action associée à un stimulus lorsqu'on introduit un délai entre la présentation du stimulus et la réponse. [Jacobsen 36].

Au début des années 1970, Fuster enregistra des neurones du cortex préfrontal du singe rhésus dont l'activité était tonique durant toute la phase de délai d'une tâche de mémoire (Delay Matching to Sample) [Fuster 71, Fuster 73]. Ces neurones furent interprétées comme responsables du maintien des informations perceptives en mémoire de travail.

Ces résultats ont été répliqués et complétés par des études ultérieures en électrophysiologie et en neuroimagerie, entraînant différentes propositions quant à la ségrégation fonctionnelle au sein du cortex préfrontal. Ces travaux s'inscrivent notamment dans la continuité du modèle psychologique de la mémoire de travail proposé par Baddeley. Le processus de mémoire de travail y est décrit comme régi par deux sous-systèmes dominés par un administrateur central [Baddeley 74]. Les deux sous-systèmes sont la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial. Chacun est dédié au stockage d'un type d'information perceptive, ils sont indépendants et peuvent donc fonctionner en parallèle. L'administrateur central régit les deux sous-systèmes à

la manière d'un contrôle attentionnel et permet la manipulation des informations qui y sont stockées. Ultérieurement, Baddeley compléta ce modèle par l'ajout d'un troisième sous-système, le buffer épisodique qui a un rôle d'interface entre la mémoire de travail et la mémoire épisodique [Baddeley 00].

Differentiation au sein du cortex préfrontal latéral. En variant le type de tâche de mémoire et les stimuli utilisés, Goldman-Rakic décrit une différenciation selon un axe dorso-ventral relatif à la modalité, voire à la nature du stimulus [Goldman-Rakic 88, Goldman-Rakic 96].

Pour Petrides [Petrides 94], cette même dissociation selon un axe dorso-ventral relève de la dissociation entre stockage et manipulation avec le maintien des informations relatives aux stimuli perceptuels par le préfrontal latéral ventral et la manipulation par le préfrontal latéral dorsal. Ce modèle fut modifié par la suite [Petrides 05] pour intégrer un axe antéro-postérieur.

La notion de hiérarchie. D'une manière assez similaire, Fuster [Fuster 01] et Grafman [Grafman 02] ajoutent une dernière composante à cette ségrégation des fonctions frontales, en introduisant un aspect hiérarchique qui se traduit dans un axe postéro-antérieur au sein du cortex préfrontal latéral. Pour Fuster, la notion d'intégration temporelle sous-tend la complexité croissante des processus de mémoire de travail à travers différentes échelles temporelles. Ainsi les actes sont combinés en schémas moteurs puis en plans d'action. Pour Grafman, cette notion de compositionnalité est le principe fondamental d'organisation et plus les représentations sont antérieures dans le cortex préfrontal latéral, plus elles sont abstraites.

3.2.2 Bilan.

L'avantage de ces théories sont qu'elles cherchent à expliquer les différenciations observées expérimentalement dans les fonctions frontales en isolant quelques axes d'organisation fonctionnelle et s'appuient sur la connectivité notamment entre régions préfrontales latérales et pariétales. Elles introduisent de surcroît l'idée d'aspect hiérarchique. Par contre, elles ont tendance à considérer que la fonction préfrontale est parcellaire, comme asservie aux représentations, voire aux perceptions.

3.2.3 Théories attentionnelles.

Dans les théories du contrôle attentionnel, l'accent est mis sur le processus top-down de sélection, la fonction frontale consistant à planifier l'action

en biaisant en fonction d'un but les représentations dans les aires associatives. Ces théories donnent une importance fondamentale aux interactions entre cortex préfrontal et cortex associatifs pariétaux et temporaux et présentent une vision moins parcellaire de l'organisation fonctionnelle du cortex préfrontal.

L'attention à l'action. Passingham [Passingham 96] présente une vision hiérarchique du contrôle attentionnel. En effet, les composantes de maintien des informations perceptives et de l'exécution motrice seraient localisées dans les régions préfrontales postérieures et prémotrices. Ces régions seraient soumises à une modulation top-down de la part des régions les plus antérieures du cortex préfrontal qui permettraient la sélection de différents représentations de l'action. Cette séparation entre représentations et sélection est proche des théories de la mémoire de travail qui distinguent maintien et manipulation. L'approche de Passingham est cependant originale puisqu'elle considère que le cortex préfrontal latéral moyen et antérieur implémente uniquement des opérations de préparation et de sélection de l'action, qui s'exercent à différents niveaux de représentation de l'action.

Le système attentionnel superviseur. Le système attentionnel superviseur (SAS) proposé par Norman et Shallice [Norman 86] est construit selon l'idée que pour l'essentiel le comportement correspond à des routines habituelles déclenchées par des stimuli externes, sauf dans certains cas où la routine n'est pas adaptée :

- Les situations qui impliquent une planification ou une prise de décision ;
- Les situations qui impliquent une correction d'erreur ;
- Les situations où les routines ne sont pas bien apprises ou qui contiennent de nouvelles séquences d'actions ;
- Les situations dangereuses ou techniquement complexes ;
- Les situations qui nécessitent d'outrepasser une réponse habituelle fortement ancrée ou de résister à la tentation.

Un système superviseur prend alors l'ascendant sur les routines et permet la sélection attentionnelle d'autres schémas comportementaux.

Le cortex préfrontal est identifié comme le siège du SAS exerçant un contrôle top-down sur le système de gestion de priorité des routines, localisé dans les régions associatives postérieures, principalement par l'intermédiaire de connexions inhibitrices.

Cette théorie, issue de l'étude des comportements pathologiques chez les patients souffrant de lésions frontales, rend bien compte des déficits des fonc-

tions exécutives observés et permet de prédire dans quelles tâches ils apparaîtront [Shallice 82, Shallice 91]. Elle présente aussi l'intérêt de s'articuler avec la théorie de Baddeley, qui considérera lui-même que le SAS est un bon modèle de son administrateur central.

Desservie par la diversité et la définition peu opérationnelle des situations qui nécessitent un contrôle attentionnel, la théorie reste assez évasive quant aux mécanismes qui permettent de détecter ces situations et d'initier l'intervention du SAS. L'inconvénient de cette théorie est qu'elle ne permet pas non plus d'expliquer ni de prédire les spécialisations fonctionnelles observées au sein du cortex préfrontal. Tout au plus les auteurs proposeront de localiser certains processus du SAS en fonction des différenciations mises en évidence expérimentalement [Shallice 96].

Le contrôle cognitif : Miller-Cohen. On retrouve plusieurs éléments du modèle de Shallice dans la théorie du contrôle cognitif exposée par Miller et Cohen [Miller 01]. Ils reprennent la notion de régulation top-down du comportement par le cortex préfrontal, par opposition avec l'exécution d'une tâche automatique déclenchée par le stimulus, mais ils proposent que les buts feraient l'objet des représentations encodées dans le cortex préfrontal latéral ainsi que les moyens à mettre en oeuvre pour les atteindre. Ces représentations permettraient alors de biaiser la compétition entre associations sensorimotrices encodées dans les cortex associatifs.

bilan Si ces théories attentionnelles précisent clairement la nature des interactions entre cortex préfrontal et cortex associatifs, elles échouent à préciser ce qui fait l'objet des représentations préfrontales. Par ailleurs, les représentations encodées dans le cortex préfrontal latéral restant assez floues, elles ne peuvent pas rendre compte d'un principe d'organisation du cortex préfrontal.

3.2.4 Le modèle en cascade.

La théorie du modèle en cascade d'Étienne Koechlin, déjà présentée en introduction à cette thèse [Koechlin 03], intègre les notions fondamentales des courants mnésiques et attentionnels et permet de dépasser leurs limites respectives en explicitant ce que sont les processus de contrôle à l'oeuvre dans le cortex préfrontal latéral et comment ils rendent compte d'une différenciation entre sous-régions. L'organisation fonctionnelle proposée est hiérarchique et repose sur l'intégration à différentes échelles temporelles des informations qu'il faut prendre en compte pour sélectionner l'action adaptée dans un but donné :

- contrôle sensoriel : sélection d’une action en fonction d’un stimulus
- contrôle contextuel : sélection d’un ensemble d’associations stimulus-action en fonction d’un contexte présent.
- contrôle épisodique : sélection d’un ensemble d’associations contexte - task-set en fonction d’un événement (instruction) passé.

Les auteurs montrent que seules des activations prémotrices sont induites par le contrôle sensoriel dans le cortex frontal. Cette activation s’étend aux régions de plus en plus antérieures avec les deux autres niveaux de contrôle. De manière critique, ils démontrent que cette structure d’activation n’est pas dépendante du niveau de complexité de la tâche (puisque la quantité d’information nécessaire pour effectuer la tâche est contrôlée), mais de son niveau hiérarchique. Par ailleurs, les analyses de connectivité fonctionnelle montrent que cette organisation fonctionnelle s’effectue en cascade, avec une influence top-down des régions rostrales vers les régions caudales. Cette organisation fonctionnelle est confirmée par des études sur des patients préfrontaux [Azuar 09].

3.2.5 Autre proposition : hiérarchie des représentations.

Dans la continuité de la notion de gradient de complexité [Fuster 01, Goldman-Rakic 96] ou de niveau d’abstraction [Grafman 02] qui dirigerait l’organisation fonctionnelle du contrôle cognitif dans le cortex préfrontal latéral, Badre et D’Esposito [Badre 07] proposent d’explicitier la notion de niveau d’abstraction et de montrer que l’organisation fonctionnelle hiérarchique du PFC latéral repose sur quatre différents niveaux d’abstraction de représentations :

- sélection d’un mapping stimulus-réponse (abstraction du 1er ordre),
- sélection d’un ensemble de mappings stimulus-réponse (abstraction du 2ème ordre),
- sélection d’un ensemble d’ensembles de mappings stimulus-réponse en fonction d’un indice perceptuel (abstraction du 3ème ordre),
- sélection d’un ensemble d’ensembles d’ensembles de mappings stimulus-réponse en fonction d’une instruction passée (abstraction du 4ème ordre).

Les sujets sont soumis à des expériences permettant de tester chacun de ces niveaux de hiérarchie. Les auteurs montrent un gradient d’activation dans le cortex préfrontal latéral : à l’ordre le plus bas, seules les régions caudales sont activées, tandis que l’introduction des autres ordres d’abstraction active, en plus, des régions de plus en plus rostrales. Si cette méthode semble permettre de définir très indépendamment la notion de niveau d’abstraction,

elle pose problème dans le sens où la nature de la tâche effectuée par les sujets dépend du niveau d'abstraction proposé, ne permettant pas un parallèle strict entre chaque niveau de hiérarchie.

Ce défaut n'est pas présent dans le modèle en cascade de Koechlin et coll. puis qu'il permet de comparer strictement parallèlement différents niveaux de contrôle, de manière indépendante de la quantité d'items maintenus en mémoire de travail. Qui plus est, la notion de temporalité qui est constitutrice du modèle en cascade permet de lier les différents niveaux du modèle en cascade.

Chapitre 4

Le cortex préfrontal médian.

4.1 Anatomie du cortex préfrontal médian.

Proposer une définition des régions du cortex frontal médian qui nous intéressent est toujours assez problématique, non seulement plusieurs nomenclatures existent, mais il n’y a pas vraiment de consensus sur les délimitations entre les sous-régions des gyri et sulci cingulaire, paracingulaire et frontal supérieur. Tout ceci est compliqué par une forte variabilité structurale inter-sujet.

Le cortex préfrontal médian comprend un ensemble de structures du mur médian qui appartiennent soit au lobe frontal soit au lobe limbique et sont situées dorsalement ou sont antérieures par rapport au corps calleux. D’un point de vue anatomique, nous distinguerons plusieurs sous-régions à l’intérieur du cortex préfrontal médian. La première subdivision que nous considérons est celle qui distingue selon des critères anatomiques simples le cortex cingulaire antérieur (ACC) de l’aire prémotrice supplémentaire (pSMA).

La portion médiane du gyrus frontal supérieur comprend dans sa partie caudale trois aires distinctes :

- entre le sillon paracentral et le sillon central, l’aire motrice supplémentaire (SMA) qui correspond à l’aire de Brodmann 6a α .
- le champ oculomoteur supplémentaire (SEF), situé sur la face dorsale du cortex frontal médian, au niveau du sillon paracentral.
- en avant du sillon paracentral, l’aire prémotrice supplémentaire qui correspond à la région médiane du gyrus frontal supérieur, située en avant SEF. Elle correspond à l’aire de Brodmann 6a β .

Le cortex cingulaire antérieur regroupe le gyrus cingulaire (aires Ba 24 auquel on 25) et le sillon cingulaire (Ba 32), parfois doublé d’un sillon paracingulaire.

La seconde subdivision distingue qui la partie rostrale de la partie génu-nale est évidente chez le singe [Paus 01] — puisqu’elle correspond à la différence entre l’aire 32 (génuale et subgénuale) et l’aire 24 (rostrale) — mais s’avère aussi pertinente pour l’humain selon des critères cytoarchitectoniques [Vogt 03, Vogt 05, Vogt 06] (figure 4.1 page 39) et de connectivité fonctionnelle [Koski 00] et anatomique [Beckmann 09].

FIGURE 4.1 – Différences cytoarchitectoniques le long du cortex cingulaire [Vogt 05]. sACC : Cortex Cingulaire Antérieur subgenual ; pACC : Cortex Cingulaire Antérieur prégenual ; aMCC : Cortex Cingulaire Moyen antérieur ; pMCC : Cortex Cingulaire Moyen postérieur ; dPCC et vPCC : Cortex Cingulaire Postérieur.

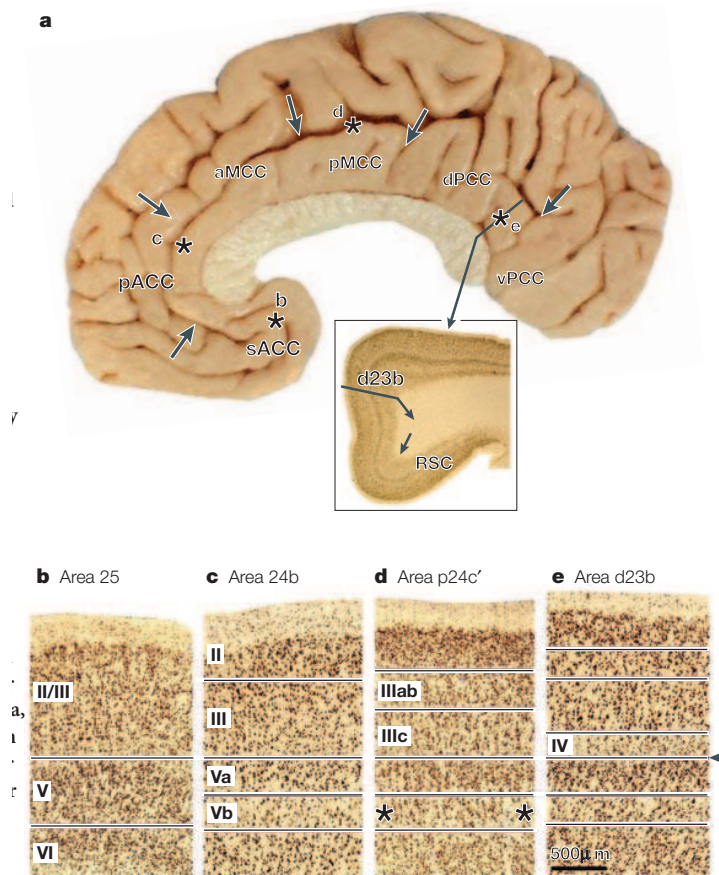
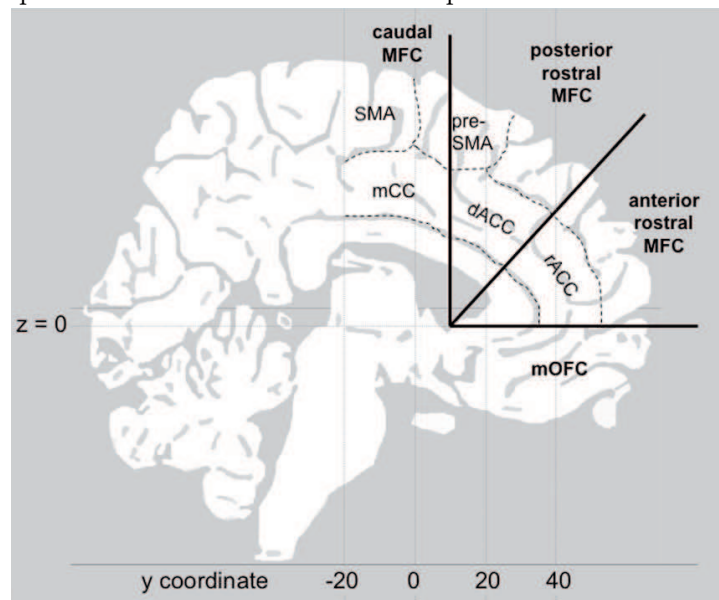


FIGURE 4.2 – Schéma qui situe dans le cortex frontal médian postérieur rostral (appelé aussi cortex préfrontal dorso-médian) les deux régions qui vont nous intéresser pour la suite : l'ACC dorsal et la preSMA.



4.2 Theories fonctionnelles du cortex préfrontal médian.

Le cortex préfrontal médian que nous venons de situer brièvement est l'une des régions du cerveau qui a suscité le plus d'attention de la part des neurosciences cognitives. Et, en l'espace de quelques années, plusieurs théories se sont succédées.

4.2.1 L'interprétation motrice de la fonction du cortex préfrontal médian.

À l'origine, le cortex frontal médian était considéré comme faisant conceptuellement partie du système moteur. En effet la SMA est directement connectée aux aires motrices primaires et au tronc cérébral [Johansen-Berg 04], lorsqu'elle est stimulée cela déclenche des mouvements complexes [Fried 91]. La preSMA, à l'inverse, ne projette pas dans le cortex moteur primaire et très peu dans le tronc cérébral. Pour qu'il y ait production de mouvement par stimulation électrique, notamment dans les membres antérieurs, il faut appliquer des courants plus forts que pour la SMA [Fried 91].

Ces deux aires prémotrices sont impliquées dans l'initiation du mouvement (*Bereitschaftspotential* [Deecke 78]) et la réalisation de séquences de mouvements [Roland 80], avec une petite différence : la preSMA est plus impliquée que la SMA lorsqu'il s'agit de mouvements volontaires par rapport aux mouvements générés suite à une instruction [Lau 04, Nachev 05]. La dissociation entre SMA et preSMA d'un point de vue fonctionnel est beaucoup plus marquée pour les tâches cognitives, ainsi Picard et Strick [Picard 96] firent une méta-analyse d'une vingtaine d'expériences en PET¹ pour identifier une spécialisation fonctionnelle dans le cortex préfrontal dorso-médian. Ils en conclurent que pour les aires motrices supplémentaires, la SMA était activée lorsque les tâches demandaient aux sujets de produire des réponses motrices simples tandis que les activations de la preSMA apparaissaient lorsqu'il fallait exercer un contrôle moteur de plus haut niveau comme par exemple lors de la sélection d'une réponse selon une règle, lors de l'inhibition d'une réponse motrice accompagnant un apprentissage² ou pour effectuer les tâches plus complexes.

1. PET : Tomographie par Émission de Positons, qui permet de détecter grâce à un marqueur radioactif les régions dans lesquelles une tâche entraîne une variation d'activité métabolique.

2. il y a alors diminution des l'activité dans la preSMA au cours de l'apprentissage.

Quant au cortex cingulaire, y furent distinguées de la même façon [Picard 01] dans la portion postérieure du sulcus cingulaire plusieurs régions alors décrites comme motrices qui répliquent les dissociations anatomiques observées chez le singe [Shima 91] :

- La zone cingulaire caudale (CCZ), homologue de l’aire cingulaire caudale du singe située dans la partie dorsale du sulcus cingulaire, activée lors de l’exécution de mouvements similaires à ceux qui impliquent la SMA à l’exception de la production de langage et des mouvements oculaires ou faciaux [Picard 96].
- La zone cingulaire rostrale postérieure qui correspond à la partie antérieure l’aire de Brodmann 32, homologue à la partie ventrale du sulcus chez le singe (aire 24c’).
- La zone cingulaire rostrale antérieure qui correspond à l’aire de Brodmann 24c, homologue à l’aire motrice cingulaire rostrale du singe (aire 24c).

Il est aussi à noter qu’une aire légèrement ventrale par rapport à la zone cingulaire caudale est spécifique du traitement de la douleur [Kwan 00, Rainville 02], notamment parce qu’elle reçoit une projection de la moelle épinière par l’intermédiaire du thalamus [Sewards 02]. Une des conséquences immédiates de la douleur, signal par excellence que quelque chose ne va pas, c’est une modification du comportement qui cherche à faire cesser ce qui provoque cette douleur. Ainsi, si j’ai trop longtemps fait chauffer ma tasse de chocolat dans le micro-onde du labo, je vais la lâcher immédiatement après l’avoir saisie. Nous aurons l’occasion de reparler de cette fonction un peu plus tard.

Par ailleurs, les régions ventro-médianes, c’est à dire génées et subgénées, se distinguent d’un point de vue fonctionnel par des activations associées aux facteurs affectifs [Bush 00, Vogt 05], en cela elles se rapprochent de la composante émotionnelle du contrôle exécutif, nous ne parlerons donc guère plus de cette partie du cortex préfrontal médian.

4.2.2 Vers une interprétation attentionnelle.

Si nous revenons un moment sur la démarcation entre la zone cingulaire caudale et la zone cingulaire rostrale, celle-ci se situe dans la continuité de celle entre la SMA et la pSMA, approximativement selon une perpendiculaire en CA à l’axe CA-CP — qui définissent respectivement l’axe des ordonnées (z) et celui des abscisses (y) d’une coupe sagittale dans le repère MNI). Fonctionnellement la différence proposée par Picard et Strick ressemble

beaucoup à celle distinguant la preSMA de la SMA : les augmentations de l'activité métabolique des zones cingulaires rostrales sont mises en évidence dans des paradigmes plus complexes, par exemple une tâche de reversal learning [Paus 93], une tâche avec sélection imposée ou libre d'un mouvement [Frith 91], une tâche de mémoire de travail [Petrides 93, Petit 98], une tâche de Stroop [Pardo 90], ou encore une tâche de détection sémantique [Petersen 88] ou spatiale [Posner 88].

Pour dire les choses franchement, nous atteignons alors la limite de la recherche des homologues entre les aires motrices du cortex préfrontal médian des primates humains et non-humains. Autant il ne fait aucun doute que, d'un point de vue fonctionnel, la zone cingulaire caudale présente des caractéristiques motrices claires et nettes, autant le cortex cingulaire antérieur à l'abscisse $y=0$ est activé avant tout dans des paradigmes que l'on qualifierait plus volontiers de tâches de contrôle exécutif que de tâches motrices. Ce n'est d'ailleurs pas une surprise que certaines de ces tâches co-activent le préfrontal latéral et le préfrontal médian.

De la même manière que pour les théories du cortex préfrontal latéral, une interprétation attentionnelle va émerger. Il n'y aura pas d'interprétation concurrente issue du courant mnésique puisque les travaux chez le singe ont rapidement montré que les lésions du cortex cingulaire n'avaient quasiment pas d'effet sur les performances en mémoire de travail [Meunier 97, Rushworth 03]. Le cortex préfrontal médian sera alors considéré comme participant à « l'attention pour l'action » [Posner 88, Desimone 95], définie comme le mécanisme qui permet en présence d'interférences entre stimuli de maintenir une représentation dans un état hautement activé afin de permettre son traitement par le système cognitif. Cette théorie n'est cependant pas très satisfaisante car elle ne permet pas de distinguer les fonctions du cortex frontal latéral de celles du cortex préfrontal médian.

Parallèlement au travail d'affinage des théories du cortex préfrontal latéral, deux théories de la fonction du cortex préfrontal médian vont émerger à partir de deux considérations empiriques différentes et se faire concurrence pendant plusieurs années : la théorie de la détection du conflit et celle de la détection des erreurs. Toutes deux mettent en exergue un rôle du cortex préfrontal médian dans le traitement des informations qui pourraient indiquer qu'un ajustement du comportement, sous forme d'une augmentation du contrôle, est nécessaire.

La théorie de la détection du conflit. Un des paradigmes des expériences de PET passées en revue par Picard va se retrouver sur le devant de la scène : la tâche de Stroop, qui consiste à présenter au sujet des noms de couleurs écrits en toutes lettres avec une encre dont la couleur est congruente ou nom avec le mot écrit. Cette tâche induit un effet comportemental classique d'erreurs lorsqu'on demande au sujet de nommer la couleur de l'encre, en effet dans les cas incongruents, il y a une interférence à cause du nom de couleur écrit, due au traitement sémantique automatique du mot lu. En contrastant les blocs incongruents et les blocs congruents, Pardo [Pardo 90] a mis en évidence une activité prépondérante dans le cortex cingulaire antérieur.

Selon la théorie de la détection des conflits proposée par Botvinick [Botvinick 01], le rôle du cortex préfrontal médian dans le contrôle exécutif consiste à détecter des situations de conflit caractérisées par la co-existence de différentes réponses possibles afin d'ajuster le comportement en conséquence.

En fait, un certain nombre des tâches de contrôle exécutif qui étaient connues pour activer le cortex cingulaire antérieur peuvent être relues avec ce même prisme : tâches attentionnelles, reversal learning, détection de cibles. Puis l'activation de l'ACC est répliquée à travers tout un panel de tâches [Botvinick 07] :

- La tâche de Stroop [Barch 01] ;
- La tâche de Flanker [Botvinick 99, Bunge 02] ;
- La tâche de Simon [Kerns 06] ;
- Le paradigme global-local [Lux 04] ;
- La tâche de Go-NoGo [Braver 01] ;
- La tâche de performance continue (AX-CPT) [Carter 98].

Pour comprendre comment l'ajustement du comportement s'effectue dans ce cadre théorique, il faut revenir sur un effet comportemental classique des tâches de Stroop ou de Flanker : lorsqu'un essai incongruent est suivi d'un autre essai incongruent, il y a accélération du temps de réponse par rapport au temps de réponse lorsque cet essai incongruent est suivi d'un essai congruent [Botvinick 99]. Ce résultat à première vue étrange peut en fait s'expliquer facilement si on considère que la détection du conflit effectuée par l'ACC est dissociée de l'ajustement comportemental, effectué par le PFC latéral, siège du contrôle cognitif [Miller 01]. En effet une fois que le conflit est repéré, le niveau de contrôle est augmenté, ce qui facilite pour

les essais à venir la sélection de la réponse correcte en cas d'interférence. L'activation de l'ACC est ainsi moindre lorsqu'apparaît une nouvelle interférence alors l'activation du PFC latéral est toujours aussi importante [Carter 00, Kerns 04, Kerns 06, Egner 07].

La détection des erreurs. La théorie de la détection des erreurs est issue des études en électrophysiologie qui ont mis en évidence des signaux liés au traitement des erreurs. Chez le singe, l'activité de neurones de l'ACC enregistrées individuellement [Niki 79] ou moyennées (champs de potentiels locaux de surface) [Gemba 86] présente un signal corrélé aux erreurs. Chez l'homme, deux équipes ont mis en évidence un potentiel évoqué. Ce potentiel est appelé «négativité liée à l'erreur» (ERN pour Error-Related Negativity) qui est initiée par une erreur commise par le sujet et dont l'onde présente un pic entre 80 et 100 millisecondes plus tard [Falkenstein 91, Gehring 93]. L'ERN est présente même lorsque l'erreur n'est pas corrigée [Falkenstein 00], lorsque le sujet n'est pas conscient de son erreur [Nieuwenhuis 01]. La source de ce signal a été identifiée dans le cortex cingulaire antérieur, plus précisément dans l'aire 24' [Ullsperger 01, Miltner 03]. Ce résultat a été depuis amplement répliqué. La première interprétation issue de ces résultats fut que l'ACC comparerait la réponse motrice avec une représentation de la réponse correcte et émettrait un signal indiquant au système exécutif qu'il y aurait un ajustement à effectuer si les deux ne correspondent pas.

Un second signal d'erreur, la feedback negativity, issu du cortex préfrontal médian, a été identifié lorsque cette fois l'erreur ne peut pas être liée à la réponse elle-même³ — par exemple lorsqu'il y a ambiguïté sur la réponse à fournir comme dans une tâche de pari — mais est signalée par un feedback [Miltner 97, Gehring 02]. L'onde présente un pic entre 250 et 300 millisecondes après la présentation du feedback. Tout comme l'ERN, ce signal est indépendant de la modalité du feedback et a été identifié par plusieurs méthodes comme issu de la même région du cortex cingulaire antérieur [Gehring 02, Yeung 04, Bayless 06]. L'interprétation du rôle de l'ACC dans la détection des erreurs fut modifiée en conséquence.

Le modèle proposé par Holroyd et collègues [Holroyd 02] s'appuie sur les projections du système dopaminergique dans l'ACC pour lier la détection de l'erreur à l'erreur de prédiction [Schultz 97]. Le concept clef de ce modèle est que le signal d'erreur codé par l'ACC est une conséquence d'une déplétion

3. Ceci dit, il peut y avoir une ERN même en l'absence de réponse [Yeung 04].

du niveau de dopamine, due à différence entre la récompense obtenue et récompense prédite. Ce modèle colle naturellement avec le cas de la feedback negativity ; cependant, il permet aussi d'expliquer l'ERN produite au moment de l'action si, dès la production d'une réponse erronée, il est possible au système dopaminergique d'anticiper une moindre récompense. Cette théorie a été validée expérimentalement en EEG et en IRM en montrant qu'au cours de l'apprentissage d'une tâche, le pic d'activation de l'ACC initialement associée au feedback se déplace progressivement au moment de l'initiation de la réponse motrice [Holroyd 02, Mars 05].

Tout l'intérêt de détecter une erreur est de pouvoir modifier le comportement en conséquence afin de ne plus la reproduire. Plusieurs travaux ont ainsi mis en évidence le rôle du cortex préfrontal médian dans différents mécanismes d'ajustement du comportement. Pour commencer, les erreurs sont moins fréquemment corrigées chez un patient atteint d'une lésion de l'ACC [Swick 02] et chez les sujets dont la preSMA est temporairement désactivée par l'application d'un champ magnétique intense local (TMS) [Rollnik 04]. Ensuite l'amplitude de l'ERN [Debener 05] a été corrélée avec une modification du speed-accuracy tradeoff [Rabbitt 66] qui se traduit par un ralentissement suite à l'erreur. Les études de [Kerns 04, Kerns 06] ont répliqué ce résultat en IRM : au niveau comportemental, le ralentissement du temps de réaction corrèle avec l'activité dans l'ACC. Les auteurs ont de surcroît montré que cette activité était aussi corrélée avec celle du cortex préfrontal latéral à l'essai suivant, ce qui s'interprète comme un recrutement du contrôle cognitif induit par l'activation de l'ACC.

4.2.3 Les limites de ces deux théories.

Deux théories incompatibles.

Pour contrer l'interprétation de l'ACC comme détecteur d'erreur, Botvinick [Botvinick 01, Botvinick 04] a proposé une définition plus large de la notion de conflit cognitif qui recouvre désormais trois cas différents :

- interférence entre la réponse attendue et une autre réponse plus automatique ;
- interférence entre plusieurs réponses possibles sans réponse attendue préalable ;
- interférence entre une réponse effectuée et la représentation de la réponse correcte.

Le premier cas correspond aux effets déjà discutés dans les paragraphes qui précèdent. Le second cas permet d’inclure un effet tel que celui identifié par Barch [Barch 00] dans une tâche de production d’une série de mots : l’activation de l’ACC était d’autant plus importante que le nombre de réponses associées à un stimulus, donc le nombre d’interférences possibles, augmentait. Le dernier cas tente à l’évidence de faire entrer la détection de l’erreur dans le cadre du conflit cognitif en considérant qu’une erreur est un conflit post-réponse, ou, dit autrement que lorsqu’une erreur est commise, il y avait co-activation de la réponse incorrecte, déclenchée trop rapidement par le système moteur, et de la réponse correcte, en cours de traitement au niveau du système cognitif. Une augmentation de contrôle cognitif induite par le système de détection de conflit permettrait alors de remédier à cette situation. Ceci permet d’identifier un signal d’erreur de type ERN comme la conséquence de la détection d’un conflit, mais peine à faire de même pour la feedback negativity du fait du délai entre l’activation des réponses et le feedback.

Parallèlement, l’intérêt de la théorie de la détection du conflit par rapport à celle de la détection des erreurs étant de rendre compte d’activations du préfrontal médian même en l’absence d’erreurs [Gehring 01, Kerns 04], Brown et collègues ont proposé comme alternative théorique basée sur la détection des erreurs que l’ACC codait un signal lié à l’anticipation de la probabilité de commettre une erreur [Brown 05]. L’ACC aurait donc pour rôle non seulement de détecter les erreurs mais aussi de coder la relation entre un contexte et ces erreurs. Selon le modèle computationnel proposé, un contexte que le sujet a appris à associer à de moindres performances active directement l’ACC qui transmet alors un signal au cortex préfrontal latéral indiquant la nécessité d’un plus fort contrôle, et ce, avant même l’activation d’une réponse. Ce modèle prédit que même en l’absence de multiples réponses, l’activité de l’ACC varie comme la probabilité de faire une erreur associée au contexte, par opposition à la théorie de la détection du conflit, où l’activité de l’ACC varie uniquement avec la coactivation de multiples réponses. Cette prédiction fut vérifiée expérimentalement avec une tâche de response override où le taux d’erreur est manipulé par le délai entre la cue de préparation de la réponse et celle d’override. Cependant, une paire d’années plus tard, cette théorie a été infirmée quand Nieuwenhuis et collègues, partisans de la théorie de la détection du conflit, ont montré qu’il n’y avait en fait pas d’activation de l’ACC au moment où le contexte était présenté [Nieuwenhuis 07] mais au moment de la préparation motrice, ce qui suggère

que les sujets préactivent les deux réponses motrices possibles pour faire face au signal d'override lorsque celui-ci arrive tard.

Le cas des erreurs de persévération.

Les deux théories sont bâties sur le principe qu'un ajustement comportemental serait nécessairement une augmentation de contrôle. Or, comme dans le cas d'un task switching, la solution n'est pas de renforcer l'application de la règle de sélection de l'action qui était valable jusqu'à présent mais génère désormais des erreurs. Au contraire, il s'agit de changer de règle à appliquer. Les deux théories ne sont ainsi fondamentalement pas capables de corriger des erreurs de persévération. Pourtant, un changement de règle comportementale induit des erreurs, et s'il y a plusieurs règles possibles, il devrait y avoir co-activations des différentes réponses associées à un stimulus, l'adaptation du comportement dans une situation de changement de tâche rentre donc bien dans le cadre des deux théories.

Autres résultats non concordants.

Les travaux de neurophysiologie menés sur le cortex préfrontal médian des singes n'ont jamais pu mettre en évidence des neurones qui répondraient à une forme de conflit cognitif [Ito 03, Nakamura 05], ce qui pourrait être assez gênant pour la théorie de la détection du conflit. Cependant, comme des enregistrements de neurones dans l'ACC humain ont montré un signal qui s'apparente à une détection de conflit [Davis 05], la solution proposée serait qu'il existe une différence fondamentale quant à la fonction de l'ACC entre les primates humains et non-humains. Pour une théorie dont la base est d'assez bas niveau puisqu'il s'agit de détecter la co-activation de réponses, c'est tout de même un peu gênant.

Pour la théorie de la détection des erreurs, plusieurs études en électrophysiologie sont venues confirmer l'activation de neurones du cortex cingulaire du singe associées aux erreurs. Par contre, d'autres études ont mis en évidence un rôle de l'ACC dans le codage de feedback positifs, ce qui est incompatible avec la théorie d'Holroyd.

Il semble bien que les deux théories ne soient pas satisfaisantes au sens où elles ne présentent qu'une vue partielle de la fonction du cortex préfrontal médian.

4.2.4 La théorie de l’association action-conséquence.

Le renouveau quant à la fonction du préfrontal médian va provenir d’un ensemble de résultats expérimentaux obtenus par des études en électrophysiologie et des études de lésions menées chez le singe et le rat. Ces résultats remettent en cause les fondements des théories précédentes et vont amener Rushworth à proposer une nouvelle théorie, celle des associations actions-conséquences [Rushworth 04].

Pour commencer, l’équipe d’Ito [Ito 03], qui recherchait des neurones qui répondaient aux erreurs dans le cortex préfrontal médian du singe au moyen d’une tâche d’annulation de saccade oculaire a montré que parmi les neurones qui répondaient effectivement dès l’initiation d’une saccade incorrecte, plus de la moitié étaient aussi activés par le manque de récompense consécutif à l’erreur, ce qui constitue un premier lien entre récompense et cortex préfrontal médian. De plus, parmi les autres neurones — ceux qui ne codaient pas l’erreur — certains étaient activés spécifiquement par la récompense attribuée à la fin d’un essai correct. Deux populations de neurones au moins coexistent donc dans le CPF médian du singe, des neurones qui répondent lorsqu’une récompense est délivrée, voire lorsqu’elle est anticipée [Quilodran 08] et d’autres qui répondent à l’omission de cette récompense anticipée. Ce résultat rappelle une expérience antérieure [Shima 98] où les singes pouvaient sélectionner deux actions associées à un stimulus, l’une d’elles menant à une récompense. Les singes pouvaient librement changer de réponse. Le profil d’activation des neurones enregistrés dans l’ACC montre que le rôle de cette structure serait de traiter les récompenses associées aux actions dans un environnement variable afin d’induire un changement de stratégie.

Pour mieux comprendre quel peut être le rôle de ces neurones, nous pouvons nous référer à l’étude de Kennerley et collègues [Kennerley 06] qui effectuée une étude en lésion chez le singe sur une tâche où deux mouvements étaient possibles avec un joystick et l’un d’eux récompensé. Le mouvement récompensé changeait après un certain nombre d’essais corrects, les singes qui avaient subi une lésion de l’ACC avaient du mal à rester sur la tâche la plus récompensée, traduisant un manque de persévérance. Dans une seconde expérience, ces mêmes singes étaient moins performants dans une tâche de recherche de nourriture que les singes contrôles. Cette étude met donc en évidence un rôle de l’ACC dans l’intégration de l’historique des récompenses sur une fenêtre temporelle afin non seulement de sélectionner mais aussi de maintenir un comportement qui maximise la récompense obtenue.

Un autre résultat fondamental obtenu chez le singe a montré que le rôle l'ACC pour ajuster le comportement n'était pas uniquement d'émettre un signal en réaction à une récompense mais de coder l'association entre une action et la récompense qui en découle [Matsumoto 03]. En complément, dans une étude chez le rat, pour changer, Walton et collègues [Walton 02] ont prouvé qu'il y avait non seulement un codage des associations entre conséquences de l'action mais aussi un codage de l'effort nécessaire — les rats devaient franchir des obstacles dans un labyrinthe — pour obtenir une récompense. Il ne s'agirait donc d'un codage de type coût-bénéfice qui conduirait à la sélection de l'action.

Au final, la théorie qui émerge de tout ceci, et des résultats qui ont répliqué l'ensemble de ces propriétés du cortex préfrontal médian chez l'homme [Bush 02, O'Doherty 02, Williams 04, Walton 04, Behrens 07], c'est que le cortex préfrontal médian a pour rôle d'associer les actions et leurs conséquences afin de guider le comportement pour maximiser les gains et minimiser les efforts. [Rushworth 04, Ridderinkhof 04, Rushworth 08]

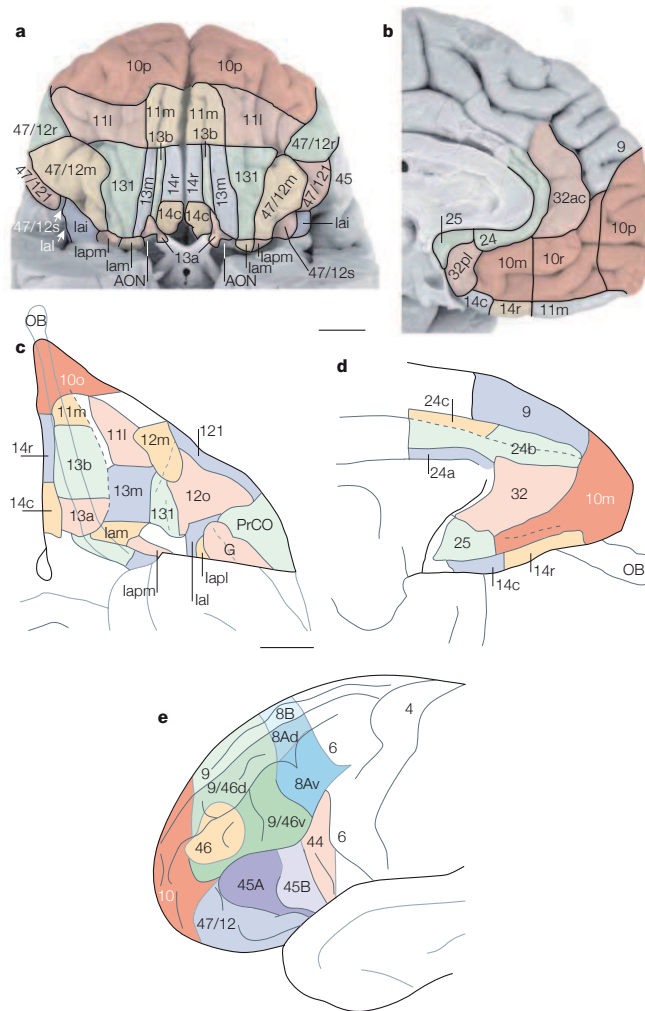
Chapitre 5

Le cortex frontopolaire.

5.1 Anatomie du cortex frontopolaire.

Le cortex frontopolaire est une région anatomiquement très homogène située à l'extrémité antérieure du cerveau humain. Il correspond à peu de choses près à l'aire de Brodmann 10p (figure 5.1 page 53). Comparativement à l'aire homologue chez le singe, l'aire de Brodmann 10 occupe un volume beaucoup plus important dans le cortex préfrontal [Semendeferi 01], bien que cette différence s'amenuise chez les grands singes [Semendeferi 02]. Chez l'homme, cette aire est divisée en trois sous-régions sur des critères cytoarchitectoniques, l'aire 10p, située en $y > 50$ selon les coordonnées MNI, et deux régions médianes 10r et 10m qui se replient vers l'intérieur le long du mur médian, jusqu'à rejoindre les aires cingulaires 32 et 24 dans leur portion génuale, et font partie du cortex préfrontal ventromédian.

FIGURE 5.1 – Cortex frontopolaire (aire Ba 10) chez l’homme et le singe [Ramnani 04].



5.2 Fonctions du cortex frontopolaire.

Le cortex frontopolaire n'a fait vraiment fait l'objet d'investigations que fort récemment, avec les progrès de la neuro-imagerie, d'une part parce chez le singe, en plus d'être difficile d'accès, l'aire Ba 10 toute entière n'aurait pas d'équivalent, elle correspondrait en fait au cortex préfrontal ventro-médian humain [Carmichael 96], d'autre part parce que les déficits engendrés par les lésions ne sont identifiables que dans des situations très précises comme la planification et le comportement multitâche ([Shallice 91] cf. chapitre 2) qui ne faisaient pas partie des batteries de tests neuropsychologiques avant les années 1990.

Lorsque la neuro-imagerie a permis d'identifier les régions impliquées dans diverses tâches, il apparût que le cortex frontopolaire était activé dans tout un ensemble de situations expérimentales à première vue assez disparates. Comme le travail sur le frontopolaire débutait, à chaque nouvelle observation une théorie pouvait naître. En effet, la contrainte, lorsqu'une théorie fonctionnelle sur une région est proposée, c'est qu'elle rende compte de l'ensemble des fait expérimentaux qui y furent rapportés. Logiquement, différentes théories ont émergé au fur et à mesure des observations, et une des premières revue en fut faite par Ramnani [Ramnani 04] qui identifiait déjà 6 théories proposées en l'espace de quelques années.

5.2.1 Les théories mnésiques.

Le traitement des états internes.

En s'appuyant à la fois sur l'observation d'activations du cortex frontopolaire lors de tâches de raisonnement et sur la théorie de différenciation au sein du cortex préfrontal entre le maintien et la manipulation des informations, théorie issue des travaux de Petrides [Petrides 94, Owen 96, Petrides 05, Courtney 04] (cette théorie se fonde sur un modèle de mémoire de travail, voir précédemment en 3.2.1), Christoff [Christoff 01] propose de poursuivre la dissociation du cortex préfrontal latéral en attribuant au cortex frontopolaire un rôle de manipulation d'ordre supérieur, c'est-à-dire la manipulation des schémas mentaux résultant eux-mêmes de la manipulation des informations perceptives. Ainsi dans une tâche de résolution de problème comme les tours de Hanoi à effectuer en un minimum de coups, le frontopolaire serait activé parce que le sujet est supposé tester dans sa tête différentes combinaisons de mouvements pour parvenir à ses fins, d'où les déficits ob-

servés chez les patients et les résultats d'imagerie.

Par extension, cette fonction s'applique à la manipulation d'états mentaux générés indépendamment des stimuli, et explique l'activation du frontopolaire observée lorsqu'un sujet est au repos, selon l'idée qu'alors ses pensées dérivent, libérées de l'ancrage perceptif. Cette théorie a assez rapidement montré ses limites puisque les tâches de raisonnement [Ramnani 04] montrent très souvent une co-activation des régions préfrontales latérales et que certains patients qui souffrent de lésions frontopolaires réussissent des tâches qui requièrent ce type de mécanisme comme le Wisconsin. Il semble donc que la notion de manipulation d'états internes n'est pas assez spécifique pour rendre compte de la fonction du frontopolaire.

Si on peut considérer que, se rapportant à la théorie de la mémoire de travail qui fonde le modèle de Petrides, la proposition de Christoff est une théorie mnésique, elle s'apparente à une théorie cognitive et inspirera Burgess pour sa théorie du « gateway ».

Les modèles de memory retrieving.

Des activations du cortex frontopolaire furent identifiées dans tout un ensemble de tâches qui mettent en jeu la mémoire épisodique, c'est-à-dire la mémoire mise à contribution lorsqu'il s'agit de se souvenir d'un événement particulier. Il s'agit par exemple du jeu de Kim décrit par Kipling dans son œuvre éponyme [Kipling 01].

Comme cette activation ne dépend pas de la nature des items dont il faut se souvenir ni de la tâche précise, Tulving [Tulving 04] propose que le cortex frontopolaire a pour fonction de mettre le sujet dans un mode dit « retrieval mode » qui lui permet de procéder avec succès à une recollection d'un item encodé en mémoire épisodique. On ne saurait proposer de rôle fonctionnel plus flou... Heureusement, d'autres ont pris le soin de spécifier un modèle psychologique des opérations que ces termes cachaient [Lepage 00].

Malheureusement, ce modèle fort spécifique ne peut en rien expliquer les activations du cortex frontopolaire observées dans quantité d'autres situations expérimentales. Pour ne rien arranger, les études sur des patients lésés au frontopolaire ont eu des résultats mitigés et aucune tâche de recollection conduite en imagerie cérébrale n'a permis d'isoler spécifiquement une activité frontopolaire.

la mémoire prospective.

Un autre type de tâche de mémoire beaucoup plus précise s'est révélé efficace pour caractériser la fonction du cortex frontopolaire, il s'agit de tâches de « mémoire prospective » qui consistent à stocker en mémoire une intention précise pendant un certain temps jusqu'à sa réalisation. Par exemple : je vais me faire une tasse de chocolat chaud une fois que j'aurais fini de rédiger cet aperçu des fonctions du cortex frontopolaire. Okuda et collègues [Okuda 98] ont proposé un autre type de tâche qui fait appel aux mêmes processus de maintien d'une intention d'effectuer une action conditionnelle durant l'exécution d'une autre tâche : les sujets écoutent une liste de noms et ont pour instruction de taper du doigt lorsqu'ils entendent un nom cible précédemment défini. La mesure de l'activité cérébrale a révélé que plusieurs aires antérieures, dont le frontopolaire étaient impliquées dans la réalisation de cette tâche.

Ce résultat a été confirmé par une étude sur cinq patients qui ont tous montré un déficit dans la capacité à générer et à maintenir des intentions [Burgess 00].

Burgess [Burgess 01] a défini précisément les conditions nécessaires à la mémoire prospective :

- l'intention d'effectuer une action précise ;
- un délai avant que cette intention soit réalisée (de quelques secondes à quelques jours) ;
- une tâche ou une série de tâches que le sujet effectue pendant le délai ;
- quelque chose qui déclenche chez le sujet la réalisation de l'action planifiée.

Burgess a ensuite testé des sujets qui effectuaient différentes tâches ainsi caractérisées en enregistrant l'activité cérébrale par Tomographie à Émission de Positons. L'activation bilatérale du cortex frontopolaire a prouvé son implication dans les processus qui sous-tendent la mémoire prospective. Mais comme cette activation frontopolaire s'accompagnait d'une activité préfrontale dorso-latérale moyenne, il n'était pas possible de préciser le rôle précis du frontopolaire dans les différentes opérations qui constituent une tâche de mémoire prospective.

5.2.2 Les embranchements cognitifs.

Parallèlement aux travaux de Burgess sur la mémoire prospective, Koechlin et collègues ont cherché à vraiment isoler le processus qui sous-tend l'action du cortex frontopolaire et pour cela, il était nécessaire de contrôler les processus qui activent les autres régions préfrontales [Koechlin 99]. Ils ont donc conçu une tâche originale qui croise un facteur de mémoire de travail avec un facteur de charge cognitive avec comme niveau de base pour chaque facteur une tâche de 1-back qui consiste à comparer deux lettres majuscules successivement présentées sur un écran et à répondre avec une main si les deux lettres se suivent dans un mot cible (le mot TABLET) et de l'autre dans le cas contraire.

Le facteur de mémoire de travail augmente entre la tâche de base et une tâche de délai qui consiste simplement à entrecouper la série de lettres majuscules par une série de lettres minuscules pour lesquelles le sujet n'a pas à répondre. Il doit donc conserver en mémoire l'information relative à la tâche de 1-back sur la dernière lettre majuscule apparue pour pouvoir correctement répondre lorsque la prochaine lettre majuscule apparaîtra.

Le facteur de charge cognitive augmente entre la tâche de base et une version d'alternance de tâche où le sujet doit cette fois aussi effectuer le 1-back sur les lettres minuscules. Pour ce faire, à chaque changement de casse, le 1-back est ré-initialisé, les sujets doivent alors répondre à la question : « est-ce que la lettre est un t ou un T ? ».

Pour finir le dessin factoriel 2×2 , la condition baptisée « embranchement cognitif » couple les deux types de processus, cette fois le sujet doit répondre, ce qui correspond à une situation multitâche que l'on sait par ailleurs mettre en évidence des déficits pour les patients qui ont subi une lésion du frontopolaire [Burgess 00]. Il s'agit simplement de faire exécuter la tâche de 1-back sur les lettres minuscules lorsqu'elles apparaissent mais sans réinitialiser la tâche sur les lettres majuscules. Pour répondre correctement lors du retour à la série de lettres majuscules, le sujet doit maintenir les informations relatives à cette tâche alors qu'il est engagé dans la tâche de 1-back sur les lettres minuscules.

Le résultat de l'expérience menée en IRMf est limpide, si on compare simplement la condition d'embranchement avec la condition contrôle, tout un réseau fronto-pariétal est activé. Par contre, en contrôlant pour chacun des

deux facteurs, à savoir l'effet de la charge cognitive et l'effet de la mémoire de travail, les auteurs ont isolé une activation bilatérale et spécifique du cortex frontopolaire.

Ce résultat fondamental a été d'abord été répliqué plusieurs fois dans les années qui suivirent [Koechlin 00]. Notamment avec deux tâches différentes sur les majuscules et minuscules, dont une sémantique [Braver 02] et à peu de choses près¹ avec des stimuli spatiaux [Sakai 02]. Puis ce résultat fut précisé lorsque Koechlin et ses collaborateurs ont prouvé que cette activation frontopolaire disparaissait lorsqu'il était possible de prévoir l'enchaînement des tâches [Koechlin 02]. Quelques années plus tard, une étude de Dreher et collègues sur patients lésés a validé le rôle nécessaire du frontopolaire pour le comportement multitâche [Dreher 08].

Koechlin propose donc que la fonction du cortex frontopolaire est d'implémenter les embranchements cognitifs, à savoir la mise en attente d'une première tâche pendant l'exécution d'une seconde tâche, dans le but de reprendre cette première tâche une fois la seconde finie, en l'absence de signal extérieur de rappel de la tâche.

Il s'agit d'une fonction somme toute très proche de la mémoire prospective, si ce n'est que le rôle du frontopolaire et des autres régions préfrontales est dissocié. Cette fonction permet de dépasser le goulet d'étranglement du système exécutif central [Pashler 02, Sigman 05], elle donne aux humains l'accès à la capacité d'élaborer des plans d'action complexes puisqu'il est possible de s'occuper momentanément d'un but immédiat sans pour autant abandonner un but à plus long terme.

5.2.3 L'intégration d'opérations cognitives.

Suite à cette revue des fonctions proposées pour le cortex frontopolaire, Ramnani, identifiant un point commun entre toutes ces théories, propose sa propre vision, à savoir l'intégration des résultats de plusieurs opérations cognitives. Ceci est corroboré par des activations frontopolaires observées dans des tâches de compositionnalité (matrices de Raven) et d'analogie (point commun entre deux couples d'objets) [Bunge 05].

1. le pic est en $y=46$, ce qui est inférieur à 50 mais le cluster s'étend en région frontopolaire.

5.2.4 Les théories plus récentes.

Les déplacement attentionnels.

Suite à une série d’observations expérimentales sur l’activation du cortex frontopolaire lorsque les sujets doivent basculer leur attention sur un set de propriétés de stimuli pour identifier deux cibles potentielles, Pollmann a proposé une interprétation attentionnelle de la fonction du frontopolaire, il s’agirait de modifier l’allocation de l’attention en l’absence d’instructions explicites [Pollmann 04]. Cet effet peut néanmoins s’expliquer plus facilement comme le maintien du task-sets relatif à chaque cible, puisque celui qui n’est pas utilisé pour la cible actuelle est susceptible d’être utilisé à l’essai suivant.

La théorie du gateway.

À partir de la théorie de Christoff (voir juste au dessus) et de la théorie du contrôle cognitif de Shallice, Burgess [Burgess 05, Burgess 07] a développé l’idée que le cortex frontopolaire a pour fonction de basculer le système attentionnel superviseur soit dans un mode où les flux d’informations passent des stimuli aux actions, soit dans un mode où les entrées et les sorties sont internes au système cognitif qui boucle alors sur lui-même, indépendamment des stimuli externes.

L’exploration.

Pour finir, deux expériences récentes ont montré que le cortex frontopolaire est impliqué dans les processus d’exploration. La première tâche d’exploration est une tâche de repérage dans un labyrinthe virtuel [Yoshida 06]. La structure du labyrinthe est connue mais pas le point de départ. Le sujet a pour objectif de rejoindre un point déterminé et doit donc inférer sa position à partir de la configuration du labyrinthe qui se dévoile au fur et à mesure de ses déplacements. Les auteurs montrent que l’activité du frontopolaire varie comme la réduction du nombre d’hypothèses possibles sur la position. Car, l’information accumulée au cours des déplacements permet d’éliminer les hypothèses non valides. Cet effet se rapproche à la fois de la manipulation d’états internes et d’un autre type d’activation classique du frontopolaire : en début de tâches d’apprentissage implicite.

La seconde est la réplication avec enregistrement de l’activité cérébrale de l’expérience type du compromis exploration–exploitation : un bandit à quatre

bras [Daw 06]. L'activité frontopolaire apparaît lors des périodes d'exploration, c'est-à-dire lorsque le sujet choisit un bras sous-optimal. Ce processus peut lui aussi s'expliquer sous forme de Branching puisqu'il faut alors conserver la solution optimale pour pouvoir y revenir si l'exploration s'avère infructueuse.

Tout l'intérêt de ces tâches d'exploration est d'introduire une relation entre processus d'évaluation de plans d'action et l'activité du frontopolaire.

5.2.5 Bilan.

Comme les théories du frontopolaire sont assez jeunes, la plupart d'entre elles sont bâties sur un petit ensemble de faits expérimentaux et s'avèrent rapidement trop restrictives. À l'inverse, d'autres comme les théories de retrieving sont trop peu spécifiques. Cependant, la fonction d'embranchement reste la plus satisfaisante car spécifique et permettant de tenir compte d'un grand nombre d'observations expérimentales.

Deuxième partie

Théories intégratives du cortex
préfrontal.

Chapitre 6

Un manque dans les théories
pré-existantes.

Après avoir passé en revue les différentes théories formulées pour expliquer les propriétés observées du contrôle cognitif et du contrôle motivationnel, nous constatons avant tout qu'il n'y a pas vraiment de tentative théorique pour lier les deux, à l'exception notable d'une étude, celle de Pochon [Pochon 02], qui cherche justement à coupler demande cognitive et récompense. Les auteurs montrent que l'accroissement motivationnel induit un accroissement de l'activité dans les régions latérales du modèle en cascade, mais indépendamment de la demande en contrôle cognitif.

Si nous nous penchons sur les théories fonctionnelles du cortex préfrontal médian, il manque encore un concept qui pourrait donner plus de cohérence entre les différentes approches. Botvinick [Botvinick 07] a reformulé la théorie de la détection du conflit afin de la rendre compatible avec celle des associations action-conséquence, en faisant l'hypothèse que le conflit génère un signal qui ne serait plus transmis au préfrontal latéral pour augmenter le contrôle, mais servirait comme détecteur d'une situation défavorable. L'adaptation du comportement se ferait alors par l'intermédiaire d'un apprentissage lié à l'évitement de la situation conflictuelle, comme cela se produit dans le cas de la douleur, connue pour justement être traitée par le préfrontal médian. Cette proposition n'est pas très satisfaisante, sans faire appel à un type d'apprentissage aussi spécifique, il suffisait de dire que le conflit était traité comme un coût dans le cadre de la théorie de l'association action-conséquences.

Par ailleurs, Rushworth, lorsqu'il présente sa théorie [Rushworth 04], met l'accent sur le fait que l'incompatibilité entre les théories de la détection du conflit et de l'erreur serait due au fait que les sites d'activation dans le cortex préfrontal médian de ces deux types de tâches seraient différents, plus antérieur (ACC) pour les erreurs et plus postérieur (preSMA) pour le conflit.

Nous proposons que cette différence recouvre en fait une notion temporelle. En effet, dans le cas d'un conflit de réponses, l'adaptation du comportement se doit d'être immédiate, alors que, lorsqu'une erreur est détectée, elle peut entraîner une altération du comportement pour plus d'un essai - c'est typiquement le cas des erreurs de persévérance. Pour cela, il faut que l'information motivationnelle puisse être intégrée à différentes échelles de temps. A l'instar du contrôle cognitif, nous faisons l'hypothèse que le contrôle motivationnel est dissocié en contrôle motivationnel contextuel et épisodique et que ces deux processus sont implémentés dans des aires différentes au sein du cortex

préfrontal médian.

De plus, nous faisons l'hypothèse que cette adaptation du comportement se fait par l'intermédiaire de connexions entre les régions préfrontales médianes et latérales. Ainsi, une modification de l'enjeu lié à une tâche, qu'il s'agisse d'un enjeu de type récompense plus élevée ou de type tâche plus délicate, est signalée par le cortex préfrontal médian et module en conséquence l'engagement des processus de contrôle cognitif. Nous supposons de plus que, lorsque cet enjeu n'est pas un paramètre de choix, les deux types de contrôle, cognitif et motivationnel sont dissociables, comme l'a montré Pochon [Pochon 02].

Par ailleurs, puisqu'il existe une dimension temporelle supérieure dans le modèle en cascade, à savoir l'intégration de plusieurs épisodes comportementaux enchâssés, nous faisons l'hypothèse que l'information motivationnelle liée à chaque épisode comportemental puisse aussi être prise en compte afin d'adapter le comportement de la manière la plus appropriée. Notre hypothèse est alors que ces deux informations motivationnelles soient dissociables.

Chapitre 7

Organisation relative au degré d'intégration temporelle dans le PFC latéral et médian.

7.1 Modèle proposé.

Notre hypothèse de départ est que l'intégration au sein du cortex préfrontal du contrôle cognitif et du contrôle motivationnel permet d'adapter le comportement compte tenu des exigences de la tâche pour la sélection de l'action mais en modulant l'engagement de ces processus de sélection pour tenir compte à tout instant de l'enjeu associé à cette tâche.

Pour ce faire, nous faisons l'hypothèse que le contrôle motivationnel et le contrôle cognitif distinguent les processus d'intégration de l'information selon une échelle temporelle, de la même façon que les processus de contrôle cognitif sont fractionnés en contrôle contextuel et contrôle épisodique (figure 7.1 page 69).

Nous supposons donc que l'intégration des informations dans le cortex préfrontal médian à même de modifier l'engagement dans la tâche cognitive se fait séparément selon que cette modification porte sur l'action immédiate - il s'agit alors d'un contrôle motivationnel contextuel, ou doive se répercuter sur une période plus longue, ce qui définit un contrôle motivationnel épisodique.

Nous faisons ainsi l'hypothèse que le cortex préfrontal médian postérieur dorsal (preSMA) est en charge du contrôle motivationnel contextuel, tandis que le cortex préfrontal médian postérieur rostral (ACC dorsal) sous-tend le contrôle motivationnel épisodique.

Cette hypothèse est par ailleurs étayée par une série de résultats expérimentaux [Rushworth 04] qui montrent que les activations associées à des processus d'altération du comportement immédiat, telle la résolution d'un conflit de réponse pour l'action à effectuer ou d'une fluctuation transitoire de l'enjeu associé à cette action, sont confinées dans le préfrontal médian postérieur dorsal. Au contraire, les processus qui activent le préfrontal médian postérieur rostral sont liés à un changement plus global de la situation, tel qu'engendré par une modification durable des récompenses qui révèle un changement de tâche.

Pour finir, nous supposons que le contrôle motivationnel et le contrôle cognitif sont deux processus distincts et que l'interaction s'établit sous forme d'une connectivité fonctionnelle entre cortex préfrontal latéral et médian à un même niveau d'intégration temporelle.

7.2 Expérience permettant de tester ce modèle.

Cette expérience vise à vérifier l'hypothèse que l'organisation fonctionnelle du contrôle motivationnel dans le cortex préfrontal médian est similaire à celle du contrôle cognitif dans le cortex préfrontal latéral telle que décrite par le modèle en cascade. Nous cherchons de plus à établir comment ces deux types de contrôle interagissent. Pour ce faire nous avons conçu puis ajusté à l'aide d'expériences comportementales un protocole qui croise la demande en contrôle cognitif avec un effet motivationnel construit pour correspondre aux deux niveaux d'intégration temporelle que l'on sait dissociés pour le contrôle cognitif.

Par rapport au protocole qui a permis de valider le modèle en cascade du contrôle cognitif, nous avons conservé les niveaux contextuels et épisodiques du contrôle cognitif et introduit des récompenses qui vont nous permettre de définir deux types de motivation : une motivation à caractère épisodique, c'est-à-dire qui se rapporte à un épisode comportemental, et une motivation à caractère contextuel, c'est-à-dire qui se rapporte à l'essai en cours.

7.2.1 Comment définir une motivation contextuelle ou épisodique.

Cette manipulation est rendue possible par l'utilisation de deux facteurs : un type d'essai (bonus ou standard) et une rémunération associée au bonus (faible ou forte).

Nous définissons un bonus porté par certains essais choisis de manière pseudo-aléatoire. Ce bonus correspond à une récompense monétaire additionnelle que les sujets obtiennent s'ils répondent correctement à tous les essais porteurs d'un bonus pour un épisode comportemental, indépendamment des réponses sur les essais standards.

La récompense en jeu pour ce bonus est un second facteur à deux niveaux : l'enjeu lié au bonus est faible (si le sujet répond correctement à tous les essais bonus, il remporte une rémunération faible à la fin de l'épisode) ou fort (si le sujet répond correctement à tous les essais bonus, il remporte une rémunération forte à la fin de l'épisode).

Les essais porteurs d'un bonus sont identifiés par un indice contextuel qui contient aussi l'information relative au niveau de rémunération additionnelle en jeu. Les essais porteurs d'un fort bonus sont encadrés en traits pleins si

la récompense additionnelle en jeu est forte ou en traits pointillés si elle est faible.

Chaque épisode comportemental est par ailleurs associé à une récompense de base, c'est-à-dire que le sujet reçoit une récompense s'il répond correctement à tous les essais d'un épisode comportemental. Ainsi seul l'enjeu correspondant à la récompense additionnelle (et la présence d'un encadré, mais nous y reviendrons) distingue les essais standards des essais porteurs d'un bonus.

La récompense associée à un épisode varie donc comme le niveau du bonus, ce qui permet de définir un effet motivationnel à caractère épisodique.

Parallèlement, lorsque le sujet effectue la tâche cognitive essai après essai, l'indice contextuel indique la rémunération en jeu pour l'essai en cours. Ceci définit une motivation à caractère contextuel puisqu'elle varie d'un essai à l'autre de manière imprévisible selon que les essais sont ou non porteurs d'un bonus. Le bonus peut être faible ou fort, traduisant l'amplitude de cette variation. La motivation contextuelle varie donc comme l'interaction des deux facteurs, le facteur type d'essai (bonus ou standard) et le facteur niveau de récompense du bonus (fort ou faible).

Cette distinction entre motivation contextuelle et motivation épisodique est fondamentale pour notre expérience.

7.2.2 Demande en contrôle cognitif.

Pour ce qui est de la demande en contrôle cognitif, nous avons repris en partie les tâches utilisées dans l'expérience validant le modèle en cascade : le sujet effectue des tâches de discrémiation sur des lettres en répondant au moyen de deux boutons réponses, chacun tenu dans une main. De la même façon que pour l'effet motivationnel, nous avons utilisé deux facteurs pour rendre compte du niveau de contrôle cognitif nécessaire pour correctement répondre à un essai : un premier relatif aux essais et un second relatif aux épisodes comportementaux.

Le premier facteur comporte deux niveaux : nous définissons des essais « distracteurs » pour lesquels la réponse à fournir est automatique, et des essais « tâche » pour lesquels la réponse à sélectionner dépend de l'application d'une règle. Ce facteur est codé par la couleur de la lettre affichée : si la lettre

est blanche le sujet répond en utilisant une association {stimulus,action} (il clique sur le bouton tenu de la main gauche), si la lettre est d'une autre couleur, il est nécessaire de faire référence à une règle pré-établie pour savoir avec quelle main répondre, le sujet utilise alors les associations stimulus-tâche définies par l'instruction.

Le second facteur comporte trois niveaux et est codé par l'instruction, il s'agit du type de règle à appliquer sur les essais « tâche » de l'épisode comportemental en cours.

Pour les épisodes de type baseline la règle est une association fixe stimulus-tâche en monotâche : tous les essais tâche de l'épisode sont d'une seule couleur, soit verte (la tâche de discrimination à appliquer est alors « majuscule => réponse main gauche / minuscule => réponse main droite »), soit rouge (la tâche de discrimination à appliquer est alors « voyelle => réponse main droite / consonne => réponse main gauche »). De la même façon que pour l'expérience validant le modèle en cascade, ces deux associations couleur-tâche sont invariables tout au long de l'expérience. Le sujet n'utilise donc qu'un seul task-set pour répondre aux essais tâche durant un épisode "baseline", il n'a besoin de prendre en compte que les propriétés typographiques du stimulus.

Pour les épisodes de type contextuel la règle est une association fixe stimulus-tâche en alternance de tâche : les lettres des essais « tâche » d'un même épisode comportemental peuvent être soit vertes soit rouges. Pour savoir quelle réponse fournir, le sujet doit sélectionner la tâche appropriée en fonction d'un indice contextuel, à savoir la couleur de la lettre.

Pour les épisodes où la demande cognitive est de type épisodique la règle est une association stimulus-tâche dépendante des instructions en alternance de tâches : la règle d'association entre les couleurs (bleu ou jaune) et les tâches (identiques) est variable, elle est définie par l'instruction en début d'épisode comportemental. Il est donc nécessaire de maintenir lors de l'exécution d'un épisode comportemental le task-set fixé par l'instruction.

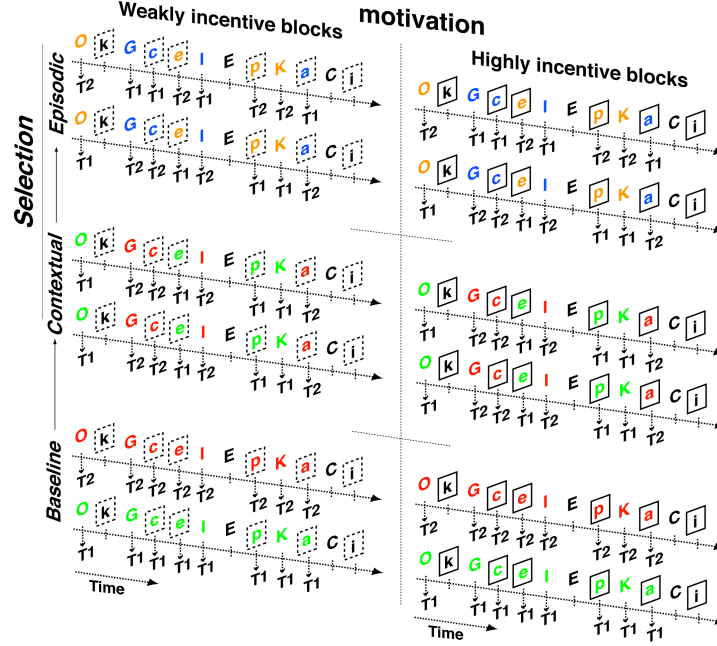
La demande en contrôle contextuel augmente entre les épisodes comportementaux de type baseline et ceux de type contextuel, mais uniquement pour les essais de type tâche. La demande en contrôle contextuel varie donc

comme l'interaction entre le facteur de type d'essai et celui de type d'épisode. La demande en contrôle épisodique quant à elle augmente entre les épisodes comportementaux de type contextuel et ceux de type épisodique, indépendamment du type d'essai.

7.2.3 Le paradigme expérimental.

Le protocole suit donc un design factoriel $(3 \times 2) \times (2 \times 2)$ croisant la demande de contrôle cognitif, construite avec deux facteurs, avec l'effet de motivation, construit lui aussi avec deux facteurs (figure 7.2 page 73). L'expérience est une succession d'épisodes comportementaux définis chacun par une combinaison de niveau pour chaque facteur.

FIGURE 7.2 – Protocole de l'expérience motivation et contrôle cognitif : le dessin factoriel $(3 \times 2) \times (2 \times 2)$ croise deux facteurs permettant de définir les composantes contextuelles et épisodiques de la demande en contrôle cognitif avec deux facteurs définissant une modulation motivationnelle elle aussi contextuelle ou épisodique.



Un épisode comportemental est constitué par une série de 12 stimuli, des lettres prises dans l'ensemble $\{A,E,I,O,a,e,i,o,C,G,K,P,c,g,k,p\}$ de couleur rouge, verte, bleue, jaune ou blanche, qui apparaissent successivement sur un

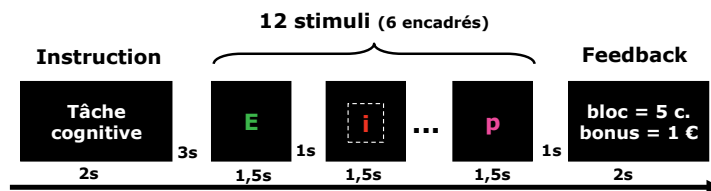
fond d'écran noir, précédées par une instruction et suivies par un feed-back.

L'instruction décrit la tâche cognitive que le sujet devra effectuer sur chaque essai. Les essais bonus (6 essais sur 12, choisis de façon pseudo-aléatoire) sont indiqués par un encadré. Tous les encadrés pour un épisode sont soit pleins, soit pointillés selon qu'ils représentent respectivement une récompense additionnelle forte ou faible.

Le feedback indique au sujet les deux sommes gagnées pour cet épisode, celle relative à la récompense de base, et celle relative au bonus. Ces deux rémunérations dépendent d'un niveau de rémunération (R) et du nombre de réponses erronées (N) du sujet sur les essais considérés (les 12 essais dans le cas de la récompense de base, et uniquement les 6 essais encadrés pour le bonus) de la façon suivante : $recompense = R(1 - N)$. Ceci afin qu'il y ait une même somme (deux sommes dans le cas des essais bonus) en jeu pour chaque essai. Cette manipulation nous assure par ailleurs qu'une erreur sur un essai ne conduise pas à l'abandon de la tâche.

Timing. Un épisode comportemental se déroule comme suit (figure 7.3 page 74). Chaque stimulus est présenté pendant 1,5 seconde, le SOA est de 2,5 seconde, la durée de présentation des instructions est de 2 secondes, présentées 5 secondes avant le premier stimulus. Le feedback est présenté pendant 2 secondes, une seconde après l'offset du 12ème stimulus. L'épisode comportemental suivant démarre 3 secondes après la disparition du feedback.

FIGURE 7.3 – Structure temporelle d'un épisode comportemental.



Randomisation. Pour éviter que la fatigue du sujet ne perturbe nos résultats, nous avons divisé ce paradigme expérimental en deux acquisitions durant un peu plus d'une heure, chacune croisant deux niveaux du facteur de contrôle cognitif (première acquisition, contrôle sensoriel et contextuel ; seconde acquisition, contrôle contextuel et épisodique) avec les deux facteurs motivationnels. Les sujets passaient ces deux acquisitions à une semaine d'intervalle.

Chaque acquisition était construite comme un carré latin de 8 x 8 épisodes comportementaux afin d'assurer l'équiprobabilité des conditions et des transitions de premier ordre entre ces conditions. Nous avons de plus randomisé les types d'essais (distracteur/tâche, bonus/standard, réponse congruente/incongruente) à la fois pour une acquisition complète et pour chacun des 8 runs de cette acquisition.

La répétition des conditions liée à cette randomisation nous assure par ailleurs d'avoir un nombre de répétitions suffisant de chaque type d'essai, ce qui est indispensable pour une expérience d'IRM fonctionnelle à cause du faible rapport signal sur bruit et de la forte variabilité habituellement observée sur le signal BOLD lors des différents runs d'acquisition.

Préalablement à l'expérience, les sujets étaient informés sur l'expérience et entraînés à effectuer les différentes tâches jusqu'à ce qu'ils obtiennent des performances supérieures à 95%. Avant chaque acquisition, les sujets étaient entraînés de nouveau sur les tâches qu'ils allaient effectuer pendant une dizaine de minutes.

Paramètres d'acquisition. Les données furent acquises sur 16 sujets droitiers âgés de 19 à 35 ans, moitié hommes, moitié femmes, volontaires et ne présentant ni contre-indication à l'IRM, ni antécédent psychiatrique, ni trouble psychologique, notamment de la motivation (entre autres dépression ou addiction). Nous avons utilisé la machine IRM 3T de marque Brucker du Centre d'IRM de la Timone à Marseille.

Pour chaque session d'acquisition, nous avons acquis un scan anatomique suivi de 8 runs d'acquisition en EPI de 172 volumes avec les paramètres suivants :

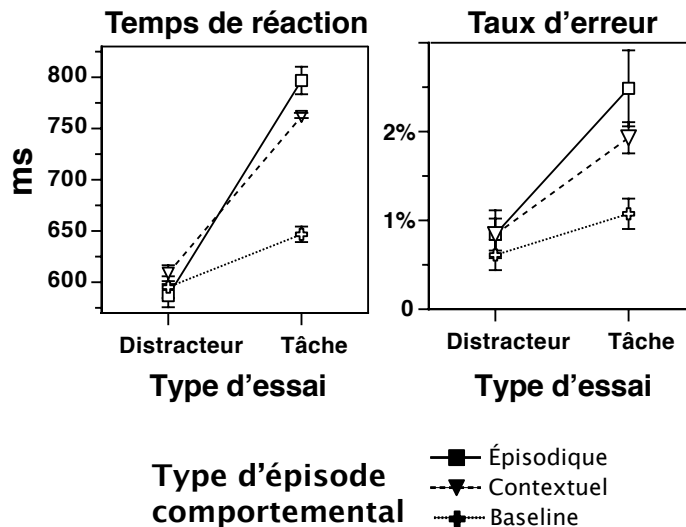
- temps de répétition de 2s et $TE = 35$ ms (le TR n'est pas un multiple du SOA afin de maximiser l'échantillonnage temporel par rapport à la réponse hémodynamique à un essai) ;
- flip angle 78 degrés ; champ de vue : 192×192 mm² ; matrice d'acquisition : 64×64 mm ;
- 24 coupes axiales d'inclinaison parallèle à l'axe CA-CP, d'épaisseur 5 mm sans gap, acquises en mode entrelacé ;
- taille des voxels $3 \times 3 \times 5$ mm.

7.2.4 Résultats comportementaux.

Les ANOVAS sont effectuées sur les données comportementales obtenues lors des acquisitions IRM.

Effets du niveau de demande en contrôle cognitif. De la même façon que dans l'expérience qui valida le modèle en cascade, l'effet d'une augmentation de demande de contrôle cognitif de type contextuelle induit une augmentation du temps de réaction et du taux d'erreur des sujets. En effet, l'interaction des facteurs type d'essai et type d'épisode cognitif est significative pour ces deux variables comportementales ($F > 15,6$; $p < 0,001$) (figure 7.4 page 76). Par contre, nous n'observons pas d'effet d'une augmentation épisodique de demande en contrôle cognitif ni sur le temps de réaction ni sur le taux d'erreur car l'effet principal du facteur de demande cognitive manipulé au niveau des épisodes comportementaux est significatif pour les essais tâche ($F > 14,9$; $p < 0,001$), mais pas pour les essais distracteurs ($F < 2,4$, $p > 0,11$).

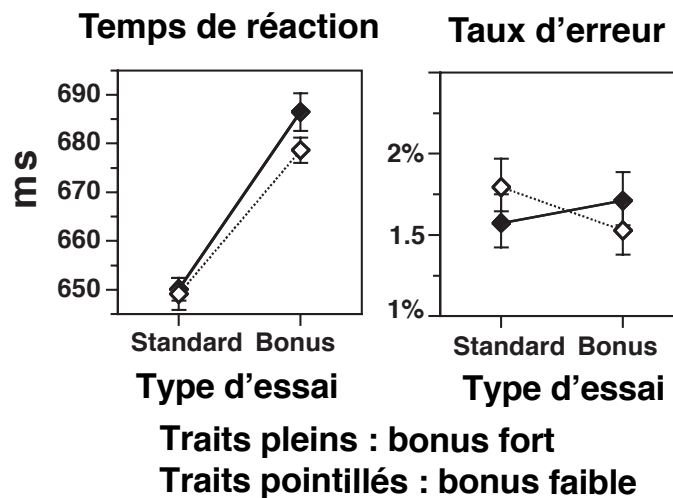
FIGURE 7.4 – Temps de réaction et taux d'erreur en fonction des deux facteurs définissant la demande en contrôle cognitif : le facteur de type d'essai (distracteur ou tâche) et le facteur de type d'épisode (baseline ou contextuel ou épisodique).



Il est à noter toutefois que l'augmentation des temps de réaction sur les essais tâche apparaît à la fois entre les épisodes comportementaux de type baseline et contextuels, et entre les épisodes comportementaux de type contextuels et épisodiques. Selon le modèle en cascade, l'effet de la demande en contrôle cognitif est additif au niveau des régions prémotrices, les activations dans ces dernières étant modulées par le cortex préfrontal latéral postérieur codant pour les effets contextuels, lui-même modulé par le cortex préfrontal latéral antérieur. Comme les temps de réaction sont liés à l'exécution motrice, ceci peut rendre compte des effets observés.

Effets motivationnels. Les facteurs motivationnels n'ont pas d'effet significatif sur le taux d'erreur ($F < 1$). Par contre, le temps de réaction augmente avec l'effet principal de rémunération du bonus ($F = 42$; $p < 0,001$). Mais, de la même façon que pour le contrôle cognitif, cette augmentation du temps de réaction n'est significative que pour les essais porteurs d'un bonus ($F > 7,8$; $p < 0,01$). L'interaction entre les deux facteurs qui définit la motivation contextuelle a donc un effet significatif d'allongement du temps de réaction ($F = 4,8$; $p < 0,034$) (figure 7.5 page 77).

FIGURE 7.5 – Temps de réaction et taux d'erreur en fonction des deux facteurs définissant la motivation : le facteur de type d'essai (standard ou bonus) et le facteur de type d'épisode (bonus fort ou bonus faible).



Afin de contrôler que l'effet observé est réellement attribuable à la nature motivationnelle des indices contextuels (encadrés pleins et encadrés poin-

tillés) et non à leurs propriétés visuelles, une expérience comportementale de contrôle fut menée sur un autre groupe de sujets. Les sujets passaient la même expérience, mais n'étaient informés de la nature motivationnelle des encadrés que lors de la seconde session. Lorsque la présence de l'indice contextuel n'avait pas de valeur motivationnelle, il n'y a pas d'effet ($F < 1$) sur les temps de réaction du fait que l'encadré était en trait plein ou pointillé. En revanche, lorsque qu'une valeur motivationnelle était associée à ces indices contextuels, l'effet de la nature de l'encadré (donc la valeur du bonus associé aux essais encadrés pour l'épisode en cours) sur les temps de réaction était significatif ($p=0,029$; $F=6,5$) : les temps de réaction ralentissaient lorsque le bonus augmentait.

Ceci valide donc l'interprétation que l'effet sur les temps de réaction observé sur les données de l'expérience d'IRMf sont bien dûs à une différence d'ordre motivationnel.

Interactions entre motivation et contrôle cognitif. Conformément au modèle que nous proposons, les effets motivationnels sur le temps de réaction que nous venons de décrire ne varient pas avec la demande en contrôle cognitif (figure 7.6 page 79) : les effets des deux paramètres de motivation sont quasiment identiques dans les trois types d'épisodes comportementaux ($F < 1$ pour l'interaction triple entre les deux facteurs motivationnels et le facteur cognitif relatif aux épisodes comportementaux).

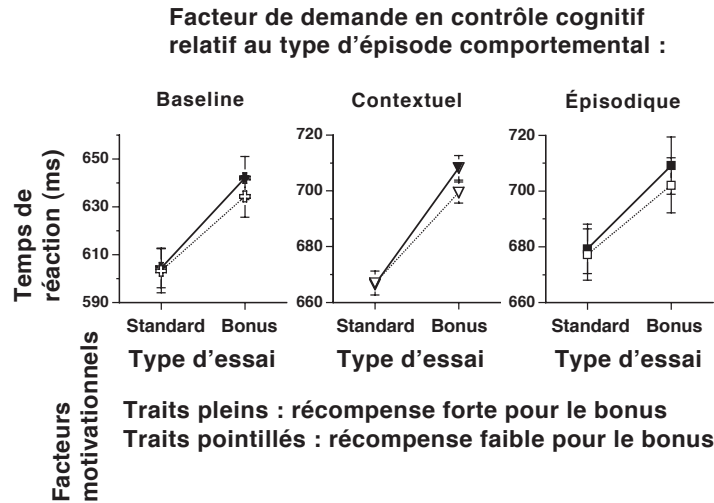
7.2.5 Résultats d'imagerie cérébrale.

Méthode d'analyse.

L'analyse des données d'imagerie par IRMf fut effectuée à l'aide des logiciels SPM2 (Wellcome Department of cognitive Neurology, Londres) et SPSS de la façon suivante.

Prétraitements. Tout d'abord, les données furent recalées temporellement en utilisant la première coupe acquise comme référence. Pour corriger l'effet des mouvements des sujets, une matrice de transformations linéaires fut calculée pour chaque volume relativement au premier volume acquis. Nous avons normalisé les images recalées en incluant ces paramètres de mouvement et en appliquant les paramètres de transformations non linéaires qui sont calculés en normalisant l'image anatomique acquise sur le template anatomique du Montréal Neurological Institute. Ces images furent ensuite lissées

FIGURE 7.6 – Effets motivationnels sur les temps de réaction en fonction de la demande en contrôle cognitif. Interaction triple entre le type d’essai (standard ou bonus), la rémunération du bonus (bonus fort ou bonus faible) et le facteur cognitif relatif aux épisodes (baseline ou contextuel ou épisodique).



avec un filtre gaussien isotropique 3D de rayon 10mm. Pour rendre compte des autocorrélations temporelles qui induisent une non-sphéricité de la variance dans les données, nous avons appliqué un modèle d’autocorrélation du premier ordre.

GLM du premier niveau. Pour obtenir les cartes d’activation nous considérons que le signal (une simple série temporelle) dans chaque voxel peut être décomposé sur une famille de fonctions sous la forme d’un modèle linéaire général. En IRMf, chaque fonction est la convolution par la HRF (fonction canonique modélisant la réponse hémodynamique) d’un régresseur, à savoir une fonction créneau binaire décrivant les onsets et durées d’apparition d’une condition donnée durant l’expérience. Les paramètres de cette régression multiple sont estimés au moyen du logiciel SPM pour chaque voxel du cerveau de chaque sujet. Un modèle de premier niveau dont dépend ensuite toute l’analyse est donc défini par la donnée des différents régresseurs utilisés.

Nous avons modélisé les conditions d’intérêt pour notre expérience en utilisant des régresseurs de type event, c’est à dire des régresseurs où chaque essai d’une condition donnée est représenté par un dirac. Nous avons donc défini

24 régresseurs par run d'acquisition, chacun correspondant à une cellule du design factoriel expérimental.

Afin de tenir compte d'autres sources de variabilité, le modèle comportait des régresseurs décrivant les covariables :

- Trois régresseurs de type event par run d'acquisition qui isolaient les essais pour lesquels les sujets avaient répondu de façon incorrecte (erreur ou non-réponse), les instructions et les feedback.
- Enfin, pour extraire la variabilité du signal BOLD entre les runs d'acquisition, 16 régresseurs epoch (de durée non nulle) furent ajoutés, chacun couvrant la durée d'un run.

Analyses de second niveau. Pour obtenir des cartes d'activation, ces paramètres de régression sont utilisés comme variable dans une analyse en random effect. Nous procédons de la façon suivante : nous avons tout d'abord contrasté ces paramètres de régression dans certaines conditions d'intérêt puis testé si la moyenne pondérée obtenue est statistiquement différente de zéro. Les voxels dits activés sont ceux dont la valeur du test est supérieur à un seuil choisi en tenant compte des corrections pour les comparaisons multiples. Ainsi les cartes que nous décrivons satisfont à la fois un seuil de significativité non corrigé de $T=2,95$ $p<0,005$ par voxel et un seuil corrigé pour le volume considéré de $p<0,05$, soit une taille minimale de cluster de 28 voxels dans le cas du cerveau complet.

Pour déterminer plus précisément les effets associés aux régions ainsi identifiées, nous avons extrait la moyenne des paramètres de régression pour chaque cluster chez chaque sujet et entré ces données dans une ANOVA avec les 4 facteurs expérimentaux. Comme les données furent acquises en deux fois, nous avons normalisé en prenant comme référence les épisodes comportementaux de type contextuels, présents lors des deux acquisitions.

Effets du niveau de demande en contrôle cognitif.

Nous retrouvons les effets de la demande en contrôle cognitif prédits par le modèle en cascade dans les régions préfrontales latérales.

Contrôle contextuel. Les régions impliquées dans le contrôle cognitif contextuel (figure 7.7 page 82) furent identifiées comme celles dont l'activité augmente entre les épisodes de type baseline et contextuel uniquement

pour les essais tâche (seuls les essais de la session d'acquisition comportant ces deux conditions furent pris en compte). De telles activations sont localisées dans le cortex préfrontal latéral postérieur gauche uniquement (gyrus frontal inférieur BA 44, pic -45 15 30 en coordonnées MNI). L'étude des effets des différentes conditions dans ce cluster montre que l'activité dans cette région varie comme l'interaction entre les deux facteurs cognitifs ($F = 7,02$; $p = 0,003$).

Contrôle épisodique Les régions impliquées spécifiquement dans le contrôle cognitif de type épisodique (figure 7.7 page 82) doivent montrer une activité de type soutenu qui varie comme l'effet principal du type d'épisode. Pour identifier ces régions nous avons donc effectué un contraste entre les épisodes de type épisodique et les deux autres, et nous avons exclu par masquage les activations phasiques, c'est-à-dire celles qui correspondent au contraste sur les types d'essai (seuls les essais de la session d'acquisition comportant ces deux conditions furent pris en compte).

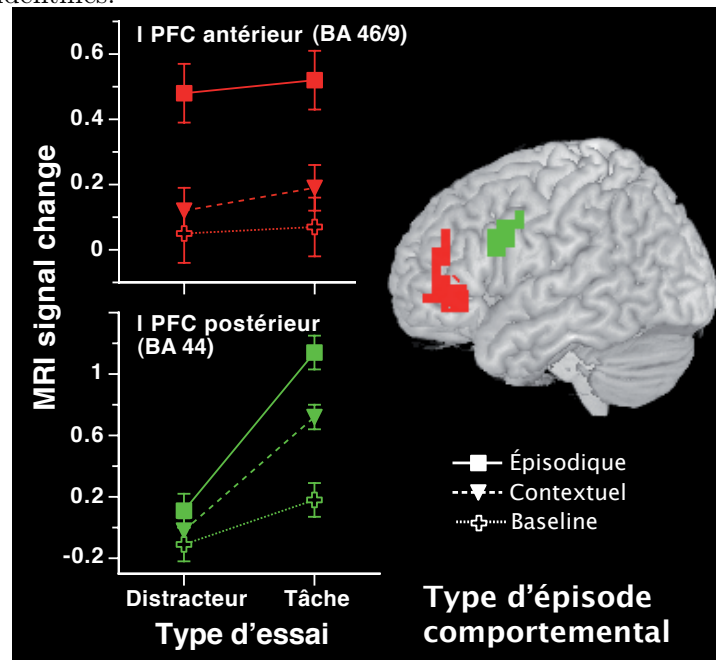
Conformément au modèle en cascade, nous avons observé des activations ainsi liées au contrôle cognitif épisodique uniquement dans le cortex préfrontal latéral antérieur (gyrus frontal moyen, BA 46/9, pic -40 40 25 en coordonnées MNI). En effectuant une analyse en random effect sur ce cluster, nous confirmons que ces activations ne présentent pas d'effet de la motivation épisodique entre les épisodes baseline et contextuels mais qu'elles augmentent significativement lorsque le sujet est engagé dans les épisodes comportementaux de types épisodiques ($F = 18,1$; $p < 0,001$). Nous confirmons aussi que ces régions ne présentent pas d'effet phasique lié au type d'essai : l'effet principal du type d'essai (distracteur ou tâche) et l'interaction entre le type d'essai et le type d'épisode sont tous deux non significatifs ($F < 1,1$).

Effets de la motivation dans le cortex préfrontal.

Les résultats confirment le modèle en cascade étendu pour l'organisation fonctionnelle de l'interaction entre contrôle cognitif et contrôle motivationnel. Dans cette partie, nous ne rapporterons que les activations situées dans le cortex préfrontal qui nous informent sur la validité de notre modèle¹.

1. Maël Donoso a étudié en détail les activations dans les noyaux gris centraux et la connectivité fonctionnelle entre régions corticales et sous-corticales. Un article à ce sujet est en préparation.

FIGURE 7.7 – Régions préfrontales impliquées dans le contrôle cognitif contextuel (en vert) et épisodique (en rouge) et résultats des ANOVA relatives aux deux facteurs définissant la demande en contrôle cognitif pour les clusters identifiés.



Motivation contextuelle. La motivation contextuelle est relative à une action immédiate, elle est définie comme l'interaction entre la motivation épisodique et le facteur bonus. Dit autrement, il s'agit de l'importance (faible ou forte) d'un essai bonus relativement à un essai normal. Pour ne conserver que les composantes phasiques de l'effet motivationnel du bonus, les activations liées à l'effet de la récompense relative à l'épisode comportemental sont exclues de ce contraste par masquage.

Le cortex préfrontal médian postérieur (aire motrice pré-supplémentaire (preSMA), BA 6, pic -5 -5 55) et le cortex préfrontal latéral postérieur bilatéral (gyrus frontal inférieur, BA 44/45, pics à -45 5 25 et 45 30 25) présentent des activations qui répondent à l'effet d'interaction entre les deux facteurs motivationnels (figure 7.8 page 85).

La région latérale est sensiblement la même que celle qui présentait un effet du contrôle contextuel à ceci près que les activations liées à l'effet motivationnel phasique des essais porteurs d'un bonus sont bilatérales.

L'analyse en random effect sur les deux facteurs définissant la motivation contextuelle (type d'essai standard ou bonus et récompense associée au bonus pour l'épisode comportemental forte ou faible) des coefficients de régression sur ces clusters montre bien que ces trois clusters sont d'autant plus activés que la récompense en jeu sur l'essai en cours est forte, mais uniquement pour les essais porteurs d'un bonus :

- pour les essais standard, pas d'effet principal de la récompense ($F < 1,9$; $p > 0,19$)
- pour les essais bonus, l'effet de la récompense est significatif ($F > 11,2$; $p < 0,004$)
- l'interaction type d'essai et valeur de la récompense est significative ($F > 8,9$; $p < 0,008$)

Qui plus est, en introduisant la latéralité comme facteur supplémentaire dans l'analyse, nous montrons que ce facteur n'a pas d'effet significatif ($F < 2,3$; $p > 0,15$ pour l'interaction triple), Il est donc possible de raisonner de la même façon sur ces deux clusters préfrontaux latéraux postérieurs.

Motivation épisodique. Le second facteur motivationnel, la motivation épisodique, est relative à un degré d'intégration temporel supérieur puisqu'elle s'applique à un épisode comportemental. Elle varie comme l'effet du bonus, c'est-à-dire comme la rémunération additionnelle (faible ou forte) qui est en jeu pour l'épisode comportemental considéré lorsque le sujet répond aux essais porteurs d'un bonus.

Les régions identifiées comme spécifiquement impliquées dans le contrôle motivationnel épisodique (figure 7.8 page 85) sont le cortex préfrontal dorso-médian (cortex cingulaire antérieur dorsal (dACC), BA 32, pic 10 20 410) et le cortex préfrontal latéral moyen bilatéral (gyrus frontal moyen), BA 46/9, pics -35 40 0 et 20 45 30).

Les ANOVAS montrent que l'activité dans ces clusters varie comme l'effet principal de la récompense additionnelle due aux essais bonus, associée à l'épisode en cours.

Test des interactions entre contrôle cognitif et contrôle motivationnel Conformément à notre hypothèse d'indépendance des composantes cognitives et motivationnelles du contrôle exécutif, les analyses en random effect des coefficients de régression dans les différents clusters impliqués dans la motivation ne montrent aucun effet du facteur « demande en contrôle cognitif ».

Dans les régions médianes et latérales, qu'elles reflètent un effet de motivation contextuelle (pré-SMA et PFC latéral postérieur) ou la motivation épisodique (dACC et PFC latéral antérieur), les activations liées à la motivation ne présentent pas d'interaction significative entre les facteurs motivationnels et les facteurs de contrôle cognitif ($p > 0,1$ pour toutes les interactions quadruples, $F < 1,6$ pour les interactions doubles et triples plus précises).

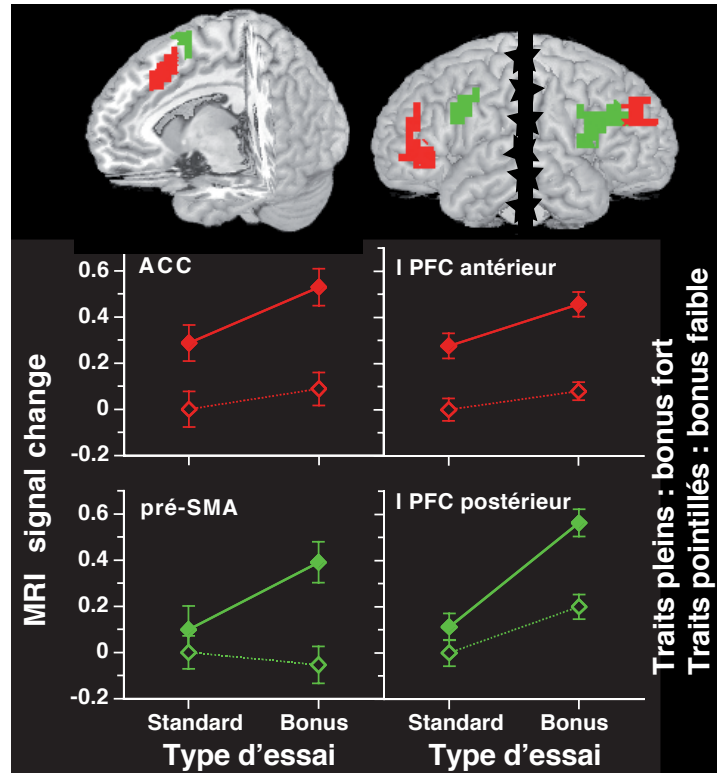
7.2.6 Connectivité fonctionnelle.

Pour aller plus loin dans la caractérisation des processus cognitifs et motivationnels préfrontaux, il est nécessaire de passer par une analyse de la connectivité fonctionnelle entre les clusters identifiés en utilisant la méthode de structural equation modelling (SEM) au moyen du logiciel MX.

Pour chaque cluster identifié, lorsque les sujets sont engagés dans les épisodes comportementaux, les séries temporelles du signal BOLD sont extraites aux coordonnées du pic du groupe, normalisées entre les conditions (pour supprimer l'effet des périodes d'acquisition) et de telle sorte que les moyennes et variances par condition et par sujet soient identiques. Ensuite, la matrice de corrélation de ces données est comparée aux coefficients de path estimés pour un modèle donné en utilisant les méthodes statistiques standard.

L'hypothèse testée permet de définir le modèle utilisé. Cette analyse a pour objectif de vérifier si les effets liés à la motivation observés dans les régions préfrontales latérales peuvent être dus à une modulation de ces régions par les régions préfrontales médianes. Le modèle testé comprend donc les connexions orientées du préfrontal latéral antérieur vers le préfrontal latéral postérieur, telles que décrites par le modèle en cascade, et des connexions bilatérales qui joignent les deux régions préfrontales médianes aux deux régions préfrontales latérales et ces deux régions préfrontales médianes entre elles. Les connexions liées à la motivation sont ainsi décrites dans le modèle de la façon la plus générale possible afin de ne pas le contraindre. L'analyse de path permet alors d'étudier l'effet du contrôle cognitif et de la motivation sur la connectivité

FIGURE 7.8 – Régions préfrontales montrant un effet de la motivation contextuelle (en vert : pré-SMA et dlPFC postérieur droit et gauche) et épisodique (en rouge : dACC et dlPFC moyen droit et gauche) et résultats des ANOVA relatives aux deux facteurs type d'essai et type d'épisodes comportementaux qui permettent de définir ces deux facettes du contrôle motivationnel.



entre les régions préfrontales latérales et médianes, cela revient à calculer la variation des coefficients de path dans différentes conditions.

Connectivité fonctionnelle relative au contrôle cognitif. Pour commencer nous cherchons à répliquer les résultats obtenus lors de l'expérience qui valida le modèle en cascade [Koechlin 03]. Conformément aux prédictions de ce modèle, la connectivité entre les régions frontales latérales doit être modulée par la demande en contrôle cognitif. L'effet du contrôle épisodique correspond aux différences significatives entre les coefficients de path estimés avec les séries temporelles lors des épisodes comportementaux de type épisodiques et ceux estimés lors des épisodes comportementaux contextuels.

De même l'effet du contrôle contextuel correspond aux variations de coefficient de path entre les épisodes contextuels et baseline.

Les résultats de ces analyses correspondent aux prédictions : le contrôle épisodique augmente la connectivité de la région antérieure vers la région postérieure du cortex préfrontal latéral gauche (figure 7.9 page 87). ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,04$). Il n'y a pas d'augmentation de la connectivité associée au contrôle contextuel entre ces régions (de la région antérieure vers la région postérieure gauche du DLPFC : $\chi^2 < 1$; $p > 0,5$ pour les autres régions : $\chi^2 < 2,6$; $p > 0,11$).

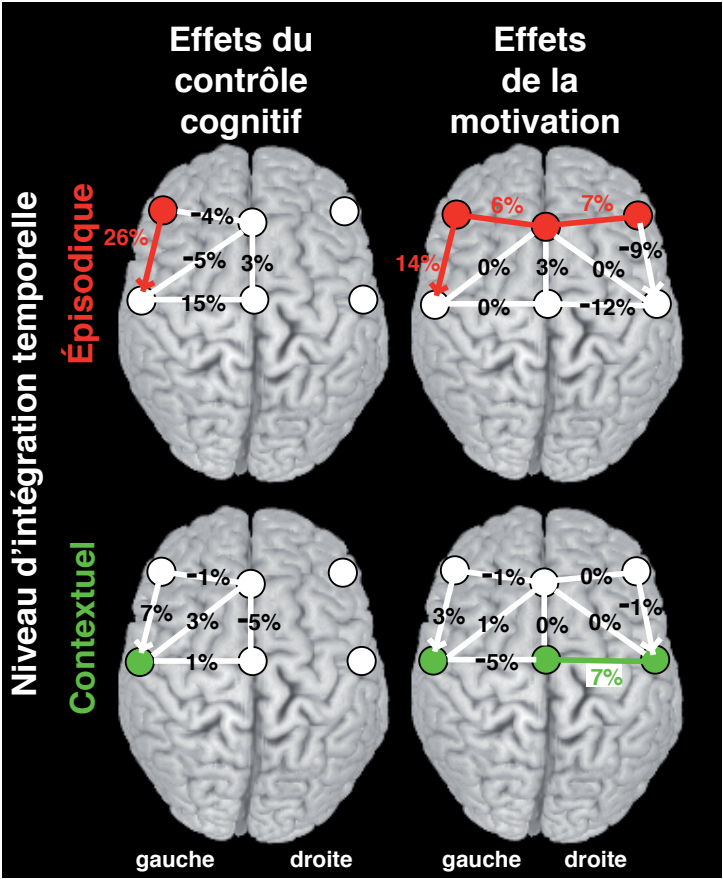
Dans ce cas cependant, comme l'effet du contrôle contextuel est phasique et correspond non à un épisode mais à l'interaction entre le type d'épisode et le type d'essai (distracteur ou tâche), plutôt que d'utiliser directement la série temporelle relative aux épisodes, il est possible de prendre comme série temporelle la modulation par l'effet du type d'essai de la série temporelle extraite pour le type d'épisode considéré. Même en utilisant cette technique plus précise, cela ne change rien au résultat relatif au contrôle contextuel, ce qui est cohérent avec le modèle en cascade qui prédit que seule la connectivité entre les régions préfrontales postérieures et les régions prémotrice est affectée par une variation de la demande en contrôle cognitif contextuel.

Connectivité fonctionnelle relative au contrôle motivationnel. De manière similaire au modèle utilisé pour le contrôle cognitif, l'influence de la motivation sur la connectivité fonctionnelle est étudiée en comparant les path coefficients entre les épisodes comportementaux où le bonus est fort et ceux où il est faible tandis que l'effet de la motivation contextuelle est calculé en utilisant comme série temporelle l'interaction entre le signal brut pris dans ces mêmes épisodes et le facteur psychologique du type d'essai (standard ou bonus).

La motivation module les connexions entre les régions préfrontales médiales et latérales. La motivation épisodique augmente la connectivité effective entre le dACC et PFC latéral antérieur gauche et droit ($\chi^2 > 6,7$; $p < 0,01$) et dans l'hémisphère gauche, entre le PFC latéral moyen et le PFC latéral postérieur ($\chi^2 = 5,6$; $p = 0,02$, toutes les autres connexions : $\chi^2 < 2,3$; $p > 0,13$). La motivation contextuelle, quant à elle, module la connectivité effective entre la pré-SMA et le dlPFC droit ($\chi^2 = 4,04$; $p = 0,045$; pour toutes les autres connexions $\chi^2 < 1,9$; $p > 0,17$) (figure 7.9 page 87).

Ces résultats permettent de valider l'hypothèse que l'effet de la motivation dans les régions préfrontales latérales correspond à une modulation de l'activité induite par les régions préfrontales médianes à chaque niveau d'intégration temporelle.

FIGURE 7.9 – Effets des facteurs cognitifs et motivationnels sur la connectivité fonctionnelle entre les régions préfrontales médianes et latérales.



Chapitre 8

Intégration du contrôle cognitif
et du contrôle motivationnel
dans le cas des
embranchements cognitifs.

8.1 Hypothèse de travail.

L'hypothèse qui sous-tend notre étude des liens entre contrôle motivationnel et contrôle cognitif lors d'un embranchement est que les informations motivationnelles relatives à chaque épisode comportemental soient identifiables afin de guider le comportement, et donc soient codées séparément.

8.1.1 Prendre en compte les récompenses dans le comportement multitâche.

Le système exécutif central est confronté à une forte limitation : il ne peut pas contrôler l'exécution de deux tâches simultanément, il existe un délai incompressible avant le traitement d'une seconde tâche lorsqu'une première tâche est en cours d'exécution [Pashler 02]. Cette période réfractaire psychologique mise en évidence par Pashler correspond à une contrainte de traitement sérielle qui s'applique aux processus de contrôle cognitif qui permettent la sélection de l'action tandis que les processus sensoriels et moteurs peuvent fonctionner en parallèle [Sigman 05, Sigman 08].

Cependant l'humain qui vaque à ses occupations n'est pas totalement démuni face à l'irruption d'une tâche impromptue. En effet, le processus cérébral d'embranchement cognitif (voir chapitre 5.2.2 [Koechlin 99]), permet de maintenir la tâche courante en attente afin de la reprendre une fois la tâche impromptue traitée.

Embranchement et importance des tâches impliquées.

Mais l'embranchement cognitif est un processus coûteux, en terme de ressources cognitives allouées et d'erreurs sur la tâche en cours. Il est alors naturel de se poser la question de la manière dont est prise en compte la valeur motivationnelle associée à chaque tâche lors d'un branching. En effet, imaginons que croquant négligemment ma tablette de chocolat, je me rende compte que j'en arrive au bout, il s'agira de ne surtout pas perdre le fil de mes idées lorsque j'irai en acheter une autre à l'épicerie en bas de chez moi si je suis en pleine rédaction inspirée d'une section de la thèse. À l'inverse, si je suis en train de traduire les textes des figures, je peux accueillir avec joie cette occasion d'aller faire un tour en me changeant les idées.

Il semble donc assez naturel que l'évaluation de la valeur des tâches soit cruciale dans la décision d'embrancher. Par ailleurs, comme nous l'avons vu

précédemment ([Daw 06] voir section 5.2.4), lors d’une phase d’exploration, qui nécessite de maintenir l’information relative à la tâche d’exploitation afin de pouvoir y revenir si l’exploration est infructueuse, il est aussi nécessaire d’évaluer les solutions explorées.

Un rôle pour le cortex préfrontal médian ?

Pour ce qui est des processus d’évaluation ou de prise en compte de la valeur motivationnelle des tâches impliquées dans un embranchement, plusieurs pistes suggèrent un rôle du cortex préfrontal médian. Ainsi Dux, qui cherchait à identifier les structures impliquées dans le goulot d’étranglement du système exécutif central met en évidence une activation du cortex frontal médian supérieur (preSMA) qui, à l’instar des régions préfrontales latérales, présentait un retard dans le déroulement temporel d’activation pour la condition de double tâche par rapport à celle de tâche unique. Ceci dit, il peut aussi s’agir d’un effet de préparation motrice.

Même si elle n’est pas explicitement rapportées dans le corps de l’article, la figure 4 de l’article de Daw et collègues [Daw 06] présente une magnifique activation du cortex préfrontal médian¹ pour le contraste entre phases d’exploration et phases d’exploitation, celui-là même qui mettait en évidence l’activité du cortex frontopolaire.

Le rôle du cortex préfrontal médian dans le traitement des récompenses durant un comportement d’exploration a aussi été mis en évidence par une étude très complète en électrophysiologie chez le singe, menée par Quilodran et collègues [Quilodran 08].

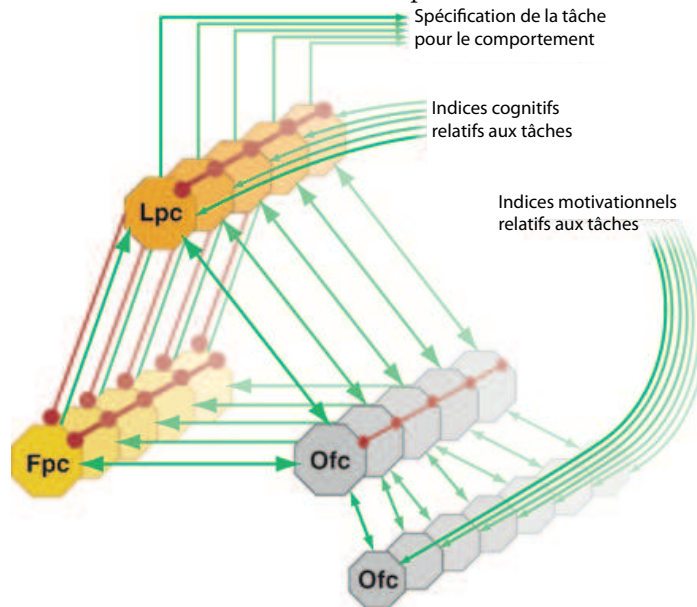
8.1.2 Modèle Computationnel.

Il y a donc de bonnes raisons de formuler l’hypothèse que les informations motivationnelles liées à chaque tâche soient traitées par le cortex préfrontal médian lors d’un embranchement cognitif. De plus, nous faisons l’hypothèse que les récompenses des deux tâches sont encodées indépendamment plutôt que sous forme intégrée dans le cortex préfrontal médian.

1. improprement identifié comme de la SMA pour un pic à 3 9 51 en coordonnées MNI dans la table 5 des données et méthodes supplémentaires.

Suivant cette hypothèse que les récompenses des deux tâches sont encodées indépendamment, Alexandre Hyafil a bâti un modèle computationnel en réseaux de neurones qui reproduit l'architecture fonctionnelle des régions impliquées dans les embranchements [Koechlin 07a] (figure 8.1 page 92).

FIGURE 8.1 – Schéma du modèle computationnel d'Alexandre Hyafil.

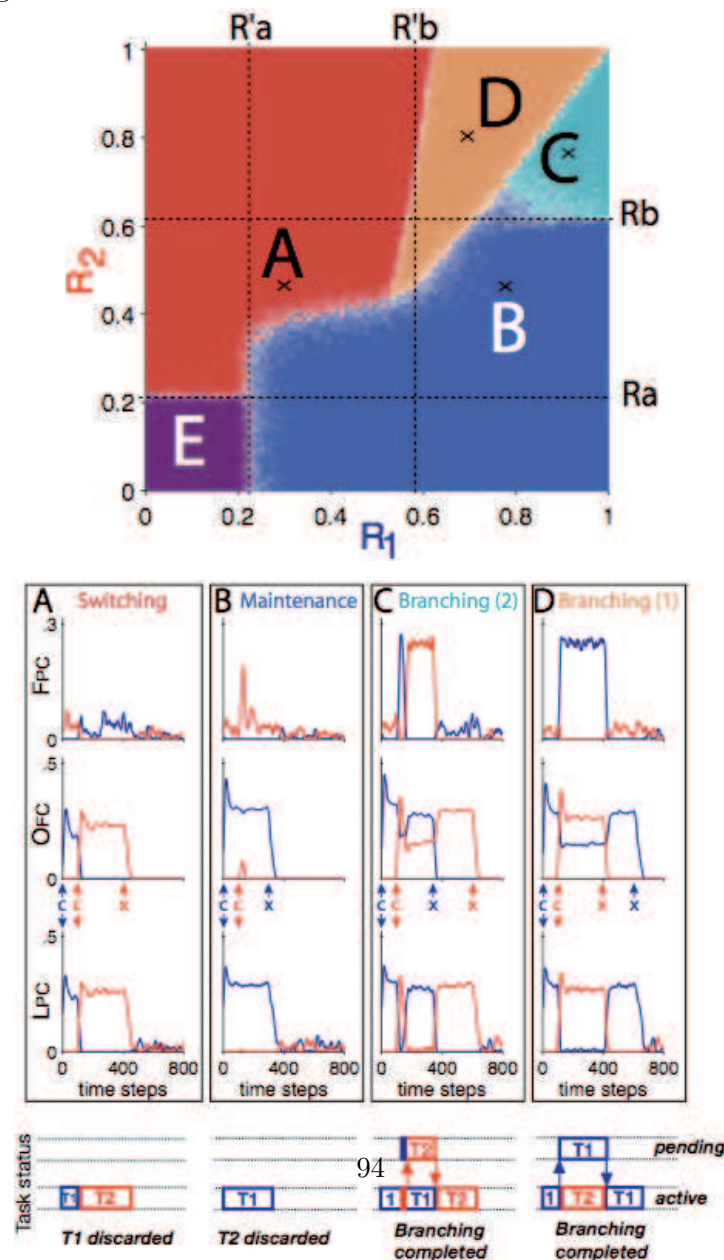


Le modèle contient donc :

- une région qui reçoit les indices motivationnels et code la valeur motivationnelle de chaque tâche séparément (notée Ofc, mais qui peut tout aussi bien être le cortex préfrontal médian) ;
- une région qui reçoit les informations cognitives et peut représenter une tâche, laquelle dirige le comportement (Lpc, que l'on identifie au cortex préfrontal latéral) ;
- une région qui peut aussi stocker une tâche mais ne reçoit pas d'autre information que celle provenant des autres régions, (Fpc, que l'on identifie au cortex frontopolaire) ;
- et les interactions entre ces régions, notamment une interaction asymétrique entre le Fpc et le Lpc qui oblige ces deux régions à encoder des tâches différentes.

Prédictions du modèle. L'objectif de ce travail était de déterminer le comportement de ce modèle en fonction des valeurs motivationnelles associées à chaque tâche. La dynamique propre du modèle a montré d'une part que l'embranchement cognitif était un état possible du modèle, ce qui conforte notre hypothèse et nous encourage à vérifier la manière dont les choses se passent in vivo, et d'autre part que cet état n'apparaissait que si les deux récompenses étaient suffisamment élevées, ce qui fournit une prédiction qu'il sera intéressant de comparer aux résultats d'imagerie (figure 8.2 page 94).

FIGURE 8.2 – Supra : diagramme des états possibles du modèle selon les récompenses de la tâche primaire R1 et de la tâche secondaire qui vient l'interrompre R2. Infra : les détails des activités des neurones codant pour chaque tâche (en bleu pour la tâche principale, en rouge pour la tâche qui vient l'interrompre) dans les différents états. Il n'y a embranchement que lorsque les deux tâches sont suffisamment récompensées (au dessus des seuils Rb et R'b) : états C (tâche secondaire mise en attente) et D (tâche primaire mise en attente). Dans les autres cas, la tâche la plus faiblement récompensée est négligée : états A et B.



8.2 Protocole expérimental.

Le protocole tel qu'il fut utilisé pour l'acquisition des données d'imagerie cérébrale suivait un design factoriel $2 \times 2 \times 2$ distribué sur trois phases temporelles, qui croise un facteur cognitif et deux facteurs motivationnels.

8.2.1 Le facteur cognitif.

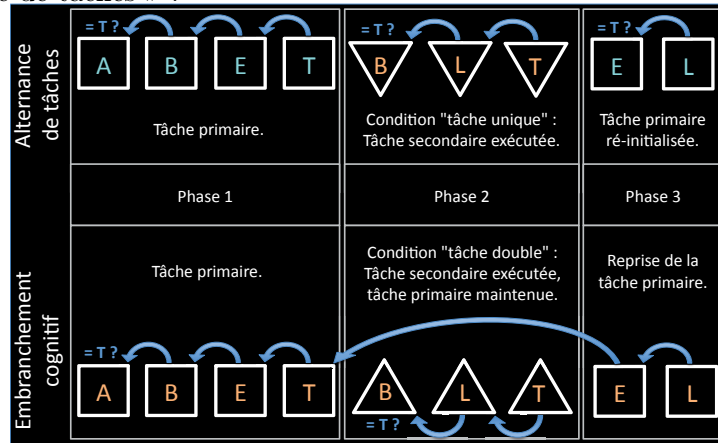
La tâche de base : 1-back. Les sujets effectuaient une tâche de comparaison 1-back sur des stimuli visuels et répondaient au moyen de deux boutons réponse, l'un tenu dans la main droite, l'autre dans la main gauche. La tâche de 1-back consiste à comparer le stimulus présentement à l'écran avec le stimulus précédent et à répondre d'une main si les deux stimuli vérifient un critère, et de l'autre main dans le cas contraire. Dans notre protocole expérimental chaque stimulus était constitué d'une lettre colorée choisie de façon pseudoaléatoire dans l'ensemble {T, A, B, L, E}, affichée sur fond noir à l'intérieur d'une figure géométrique (carré ou triangle). Le critère d'appariement est défini de la façon suivante : deux lettres affichées successivement à l'écran vérifient le critère si ce sont deux lettres successives dans le mot "tablet". Il y a donc cinq couples de lettres qui vérifient le critère {TA, AB, BL, LE, ET}. Pour l'initialisation de la tâche, le premier essai était défini comme vérifiant le critère d'appariement si la lettre affichée était {T}.

Alternance de tâche et embranchement cognitif. Les sujets étaient engagés dans une première tâche (dite tâche primaire) de 1-back lorsqu'un indice contextuel – la forme géométrique à l'intérieur de laquelle la lettre apparaissait, qui était jusqu'alors un carré, devenait un triangle – leur indiquait qu'ils devaient passer à une seconde tâche (dite tâche secondaire) de 1-back identique à la première. Tant que la forme géométrique restait un triangle, les sujets poursuivaient l'exécution de cette seconde tâche. L'orientation du triangle indiquait de plus au sujet ce qu'il devait faire lorsque la forme devenait à nouveau un carré : les sujets devaient alors soit reprendre la tâche primaire, donc comparer le stimulus affiché avec le stimulus qui précédait l'engagement dans la tâche secondaire – ce qui nécessite d'avoir effectué un embranchement cognitif pour répondre correctement – soit réinitialiser une tâche de 1-back en comparant la lettre affichée à un {T} – ce qui correspond à une simple alternance de tâches.

Cette manipulation nous permet de définir le facteur cognitif (figure 8.3 page 96) : le nombre de tâches que le sujet maintient simultanément durant la phase d'exécution de la tâche secondaire. Ce facteur comporte deux niveaux :

- tâche unique : le sujet exécute la tâche secondaire uniquement sans plus se préoccuper de la tâche primaire. Cette condition correspond à une alternance de tâches.
- tâche double : le sujet exécute la tâche secondaire en maintenant en attente des informations relatives à la reprise future de la tâche primaire. Cette condition correspond à un embranchement cognitif.

FIGURE 8.3 – Facteur cognitif : design expérimental qui met en œuvre lors de la seconde phase d’une série d’essai les deux niveaux « tâche unique » (exécution de la seule tâche secondaire) et « tâche double » (exécution de la tâche secondaire tout en maintenant en attente la tâche primaire afin de pouvoir la reprendre une fois la tâche secondaire finie) du facteur cognitif « nombre de tâches » :



Timing. L’unité de base pour cette expérience est une série de 7 à 13 essais répartis sur trois phases, suivis par l’affichage d’un feedback : l’exécution de la tâche primaire (de 2 à 5 essais), l’exécution de la tâche secondaire avec ou non maintien de la tâche primaire (de 3 à 5 essais), et la ré-initialisation ou le retour à la tâche primaire (2 ou 3 essais). La durée de chaque phase était aléatoire afin que le sujet ne puisse pas prévoir quand intervenaient les changements de tâche. Cette condition est en effet indispensable pour qu’il y ait un embranchement cognitif [Koechlin 00].

La durée de l’affichage d’un stimulus était de 500 ms, et l’intervalle séparant le début de deux essais consécutifs (SOA) était tiré selon une loi uniforme entre 2600 et 3400 ms. Le feedback était présenté pendant 1000 ms et suivi d’un écran noir durant 500 ms avant que ne débute la série suivante.

8.2.2 Les facteurs motivationnels.

Ce facteur cognitif « nombre de tâches » est croisé avec deux facteurs motivationnels qui sont la récompense associée à la tâche primaire et la récompense associée à la tâche secondaire, ce qui aboutit à un design factoriel $2 \times 2 \times 2$ (figure 8.4 page 98). L'exécution correcte d'une tâche était ainsi associée à un gain monétaire dont l'importance était signalée par la couleur des lettres. La récompense associée à une tâche était un facteur à deux niveaux : chaque tâche pouvait être soit fortement récompensée (1 euro) et les lettres étaient alors jaune-orangé, soit faiblement récompensée (0,04 euro), ce qui était indiqué par des lettres bleues-vertes.

De la même façon que dans l'expérience précédente, chaque tâche est associée à une récompense de base, que le sujet reçoit s'il répond correctement à tous les essais de cette tâche. Ainsi, chaque série d'essai présentait l'une des quatre combinaisons possibles des récompenses pour les deux tâches :

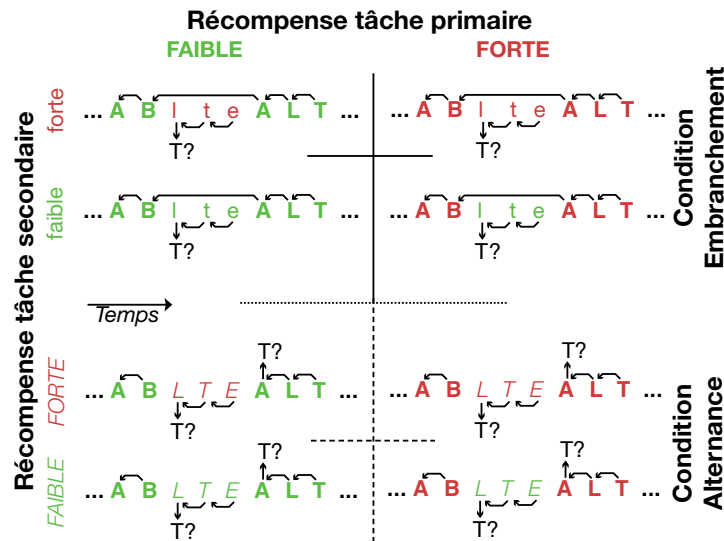
- Récompense faible pour la tâche primaire et récompense faible pour la tâche secondaire ;
- Récompense faible pour la tâche primaire et récompense forte pour la tâche secondaire ;
- Récompense forte pour la tâche primaire et récompense faible pour la tâche secondaire ;
- Récompense forte pour la tâche primaire et récompense forte pour la tâche secondaire ;

Afin de maintenir l'attention des sujets et pour que chaque essai d'une tâche soit porteur d'un même enjeu, lorsque le sujet répond de manière incorrecte à un essai, il est pénalisé de la valeur de la récompense de base. Pour une tâche donnée, si le sujet fait une erreur, alors il reçoit une récompense nulle, s'il effectue une seconde erreur, il est pénalisé de la valeur de la récompense de base, et ainsi de suite. Dit autrement, soit R la récompense de base et N le nombre d'erreur effectuées sur les essais relatifs à une tâche, la récompense reçue pour cette tâche à l'issue de la série d'essai considérée est calculée comme suit : $recompense = R(1 - N)$.

Les récompenses obtenues pour chaque tâche sont indépendantes, ainsi pour chaque série d'essais le feedback indique au sujet la somme de la récompense obtenue en répondant aux essais de la tâche primaire et celle de la récompense obtenue en répondant aux essais de la tâche secondaire.

Randomisation. Comme ce protocole était construit sur un design factoriel $2 \times 2 \times 2$, afin d'obtenir un nombre suffisant de répétition de chaque condition et d'assurer une bonne randomisation, l'expérience comptait 24

FIGURE 8.4 – Protocole de l’expérience Branching et Motivation : dessin factoriel 2 x 2 x 2 croisant un facteur « nombre de tâche » (tâche double ou tâche unique) avec deux facteurs motivationnels, à savoir la motivation relative à la tâche primaire (faible ou forte) et la motivation relative à la tâche secondaire (faible ou forte). Pour ne pas surcharger la figure, l’indice contextuel indiquant le changement de tâche (chaque lettre est affichée à l’intérieur d’un carré ou d’un triangle dont la pointe est orienté vers le haut ou vers le bas) est ici représenté par des changements de typographie des lettres.



répétitions de chaque cellule du dessin factoriel. Pour des raisons de durée de l’acquisition IRM et de fatigue des sujets, nous avons divisé l’expérience en deux séances d’acquisition d’environ une heure, chacune comportant 6 sessions de 16 séries, c’est-à-dire présentant deux fois chaque condition expérimentale. Les sujets passaient ces deux séances dans un intervalle maximum de 15 jours. Afin de contrôler pour les répétitions et les transitions de premier ordre entre conditions, l’enchaînement des conditions était structuré selon une combinaison de trois carrés latins 8 x 8. Nous avons aussi contrôlé les longueurs des différentes phases et des séries, ainsi pour l’ensemble de l’expérience chaque condition comporte exactement le même nombre d’essai pour chaque phase. Nous avons de plus croisé ces facteurs expérimentaux avec les cas d’appariement ou non-appariements, ce qui correspond à la main

avec laquelle les sujets répondent, droite ou gauche. Pour chaque sujet, il y avait donc pour chaque type d'essai autant de réponses prévues à droite qu'à gauche pour chaque niveau de récompense de la tâche primaire et de la tâche secondaire. Par ailleurs, les associations entre réponse à droite ou à gauche et appariement ou non des lettres dans la tâche de 1-back étaient contrebalancées entre sujets en tenant compte de leur sexe.

Préalablement aux deux acquisitions les sujets étaient entraînés une heure durant. les sujets recevaient des instructions écrites qui leur présentaient successivement la tâche de 1-back, puis l'alternance de tâches, et enfin l'embranchement cognitif ; à chaque fois ils s'entraînaient sur des séries d'essais correspondantes. Une fois ces tâches maîtrisées, les sujets recevaient une nouvelle feuille d'instruction qui leur apprenait qu'ils obtiendraient une récompense monétaire qui serait fonction de leur performance et qui décrivait le schéma de renforcement et le code de couleur relatif aux récompenses associées aux deux tâches. Dès lors, les sujets s'entraînaient à l'enchaînement des différentes séries avec les feedbacks relatifs aux récompenses. L'entraînement se terminait par une session complète semblable à celle qu'ils passeraient dans l'IRM. De plus, avant chaque séance d'acquisition, les sujets devaient rappeler les instructions puis s'entraînaient sur une demi-session.

Paramètres d'acquisition. Les données furent acquises sur 32 sujets âgés de 18 à 32 ans, moitié hommes, moitié femmes, volontaires et ne présentant ni contre-indication à l'IRM, ni antécédent psychiatrique, ni trouble psychologique, notamment de la motivation (entre autres dépression ou addiction). Tous les sujets étaient droitiers, ce qui fut vérifié par le test d'Edinburgh (Edinburgh Handedness Inventory Test). Un sujet homme fut par la suite exclu à cause d'une erreur de placement des coupes lors de l'acquisition IRM. Nous avons utilisé la machine IRM 3T modèle Siemens Trio du Centre d'IRM de Recherche (CENIR) de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Pour chaque session d'acquisition, nous avons acquis un scan anatomique suivi de 8 runs d'acquisition en EPI de 172 volumes avec les paramètres suivants :

- temps de répétition de 2s et TE = 30 ms ;
- flip angle 90 degrés ; champ de vue : 192 x 192 mm² ; matrice d'acquisition : 64 x 64 mm ;
- 37 coupes axiales d'inclinaison parallèle à l'axe CA-CP, d'épaisseur 3 mm sans gap, acquises en mode entrelacé ;
- taille des voxels 3 x 3 x 3 mm.

Pour présenter les stimuli visuels et pour enregistrer les temps de réaction et les réponses des sujets durant l'acquisition IRM nous avons utilisé la

librairie Psychtoolbox pour Matlab [Brainard 97, Pelli 97].

8.3 Résultats comportementaux.

8.3.1 Analyse des données comportementales.

Ces données comportementales obtenues lors des acquisitions IRM furent entrées dans une ANOVA à mesures répétées avec comme premier facteur la condition cognitive (alternance de tâche ou embranchement cognitif), comme second facteur la récompense associée à la tâche primaire (faible ou forte) et comme troisième facteur la récompense associée à la tâche secondaire (faible ou forte), les sujets constituant le facteur aléatoire.

Effet du facteur cognitif. Globalement, les sujets répondent plus lentement aux essais concernés par la condition d'embranchement cognitif par rapport à la condition d'alternance de tâches, ce qui réplique les résultats obtenus dans les études précédentes d'Étienne Koechlin sur les embranchements cognitifs [Koechlin 99]. Nous observons de plus que les sujets font plus d'erreurs dans la condition d'embranchement.

Ce n'est qu'au moment où débute la tâche secondaire que les sujets découvrent s'ils doivent maintenir ou non la tâche primaire en attente. Logiquement, il n'y a pas de différence de performance des sujets entre les deux conditions durant la première phase d'une série d'essai (pour les taux d'erreurs comme pour les temps de réaction, $F < 1,22$; $p > 0,28$). Le protocole est construit pour que le facteur cognitif s'exprime sur les essais de la tâche secondaire puis sur l'essai de retour à la tâche primaire.

Lorsque les sujets effectuent la tâche secondaire, nous observons une baisse significative des performances dans la condition d'embranchement cognitif par rapport à la condition d'alternance de tâche (figure 8.7 page 106 et figure 8.8 page 107) :

- Le taux d'erreur augmente de 1,3 % en moyenne ($F = 16,38$; $p < 0,001$)
- Les temps de réaction s'allongent de 83 ms en moyenne ($F = 60,73$; $p < 0,001$)

Pour cette analyse et pour toutes les analyses ultérieures relatives à la seconde phase, nous en avons exclu le premier essai. Ceci nous permet d'une part d'éliminer les effets de transition entre les tâches et d'autre part de comparer des essais identiques (1-back strict). Du reste, les résultats sont quasiment identiques lorsque l'on conserve ce premier essai.

Ce résultat montre qu'une partie des ressources cognitives est allouée au maintien en attente de la tâche primaire au détriment de l'exécution de la tâche secondaire. Ce résultat seul ne permet pas d'avancer d'autres conclusions que celles proposées dans les études précédentes, à savoir qu'un

embranchement cognitif met en jeu des processus cognitifs supplémentaires par rapport à une alternance de tâche.

Nous avons effectué séparément les mêmes analyses sur le premier essai de la troisième phase, dit « essai de retour », lorsque les sujets reprennent la tâche primaire, en comparant le stimulus affiché avec celui qui précédait l'apparition de la tâche secondaire dans la condition d'embranchement cognitif et de ré-initialisation de la tâche primaire dans la condition d'alternance de tâche. Même si la tâche n'est pas identique dans les deux conditions cognitives (1-back contre « est-ce que la lettre est un T »), il est intéressant de constater que si le taux d'erreurs est significativement plus grand dans la condition d'embranchement cognitif ($F = 36,89$; $p < 0,001$), la différence de temps de réaction n'est que marginalement significative ($F = 3,83$; $p = 0,059$) bien qu'elle présente la même tendance (figure 8.6 page 104). Aucune interaction avec les facteurs de récompense n'est par ailleurs significative (pour les deux conditions $F < 1,77$; $p > 0,194$). Nous devons donc nous restreindre aux essais de la tâche secondaire pour étudier les mécanismes cérébraux qui sous-tendent les embranchements cognitifs.

Effet de la récompense associée à la tâche en cours. Dans les deux conditions cognitives, les performances des sujets augmentent lorsque la récompense de la tâche en cours augmente, ce résultat réplique un effet global attentionnel classique de la motivation [Beck 03].

Lorsque les sujets effectuent la tâche primaire, leurs temps de réaction et leurs taux d'erreurs diminuent lorsque la récompense de la tâche primaire augmente (figure 8.5 page 103). Cet effet est de plus indépendant de la condition cognitive et de la récompense de la tâche secondaire : dans les deux cas les interactions triples et doubles sont non significatives.

- Le taux d'erreur diminue de 0,7 % en moyenne ($F = 9,8$; $p < 0,001$; interactions $F < 4,00$ et $p < 0,05$)
- Les sujets répondent plus rapidement de 10 ms en moyenne ($F = 9,85$; $p = 0,004$; interactions $F < 4,00$ et $p < 0,05$)

Si nous regardons en détail l'effet de la récompense de la tâche primaire sur le seul essai de retour (figure 8.6 page 104) nous retrouvons à peu de chose près le même comportement :

- Le taux d'erreurs diminue significativement lorsque la récompense est plus forte ($F = 7,07$; $p = 0,012$; interactions $F < 2,24$ et $p > 0,14$)
- Les temps de réponse présentent la même tendance que pour l'ensemble des essais de la tâche primaire ($F = 3,80$; $p = 0,06$; interactions $F < 0,62$ et $p < 0,44$)

FIGURE 8.5 – Résultat des ANOVA sur les données comportementales : Effets sur l'exécution de la tâche primaire du facteur cognitif (embranchement cognitif ou alternance de tâche) et de la récompense associée à la tâche primaire. Barres d'erreur : intervalle de confiance à 95%.

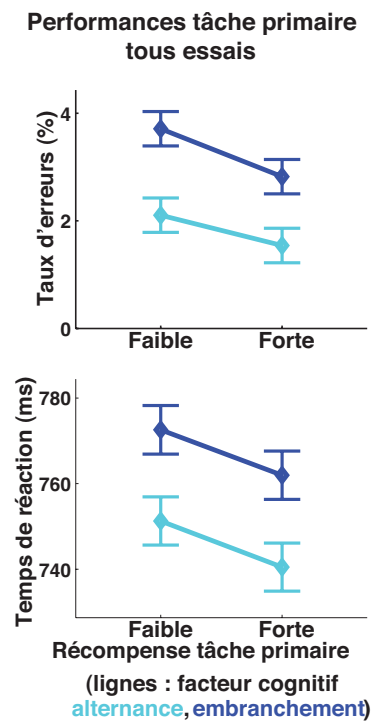
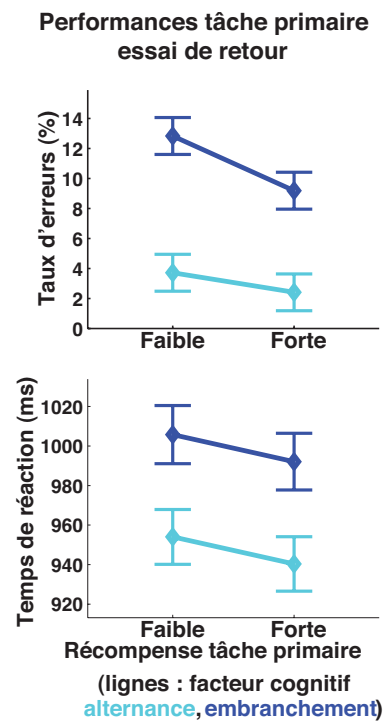


FIGURE 8.6 – Résultat des ANOVA sur les données comportementales : Effets sur l'exécution de l'essai de retour à la tâche primaire du facteur cognitif (embranchement cognitif ou alternance de tâche) et de la récompense associée à la tâche primaire. Barres d'erreur : intervalle de confiance à 95%.



De la même façon, pour la tâche secondaire, une augmentation de la récompense associée à cette tâche secondaire entraîne une amélioration des performances, significative pour les temps de réaction et tendancielle pour les taux d'erreurs (figure 8.7 page 106). Ainsi, les taux d'erreurs tendent à diminuer ($F = 1,715$ et $p = 0,20$) indépendamment des autres facteurs (interactions $F < 2,90$; $p > 0,10$). Les temps de réaction diminuent ($F = 10,11$; $p = 0,003$) mais présentent un effet d'interaction avec la récompense primaire ($F = 13,72$; $p = 0,001$) et ce, que le sujet effectue un embranchement cognitif ou une alternance de tâches (autres interactions : $F < 1,17$ et $p > 0,29$). Cet effet peut s'interpréter comme une dévaluation de la récompense de la tâche secondaire par rapport à celle de la tâche primaire : quand les sujets commencent la série d'essais par une tâche primaire fortement récompensée, ils sont ensuite peu sensibles au niveau de rémunération associé à la tâche secondaire.

Effet des récompenses pendant l'exécution d'une tâche double. Selon notre hypothèse de dissociation des récompenses associées à chaque tâche pendant un embranchement cognitif, les ressources cognitives nécessaires à l'encodage ou au maintien des informations relatives aux récompenses doivent se partager entre la tâche secondaire effectuée par le sujet et la tâche primaire mise en attente. Conformément à nos attentes, nous observons que la diminution des performances pour la tâche secondaire (tâche en cours) dans la condition d'embranchement cognitif décrite plus haut s'aggrave lorsque la récompense de la tâche primaire (tâche mise en attente) augmente (figure 8.8 page 107). Cet effet qui se traduit par l'interaction entre le facteur cognitif et la récompense de la tâche primaire, sans qu'il n'y ait d'interaction entre le facteur cognitif et la récompense de la tâche secondaire ni d'interaction triple, est significatif pour les taux d'erreurs et tendanciel pour les temps de réaction :

- L'augmentation du taux d'erreur dans la condition d'embranchement est d'autant plus forte que la récompense de la tâche primaire est forte ($F = 7,97$; $p = 0,008$; autres interactions avec le facteur cognitif : $F < 2,90$ et $p > 0,10$)
- Les temps de réponse présentent la même tendance (interaction $F = 3,72$; $p = 0,06$; autres interactions avec le facteur cognitif : $F < 1,16$ et $p < 0,28$)

Ce résultat montre que la récompense associée à la tâche primaire intervient dans les mécanismes qui permettent un embranchement cognitif : elle favorise le maintien de la tâche primaire au détriment de l'exécution

FIGURE 8.7 – Résultat des ANOVA sur les données comportementales : Effets sur l'exécution de la tâche secondaire du facteur cognitif (embranchement cognitif ou alternance de tâche) et de la récompense associée à la tâche secondaire. Le premier essai de la tâche secondaire est exclu des analyses. Barres d'erreur : intervalle de confiance à 95%.

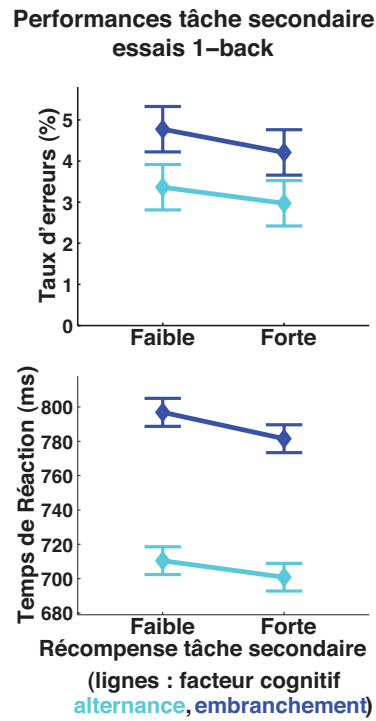
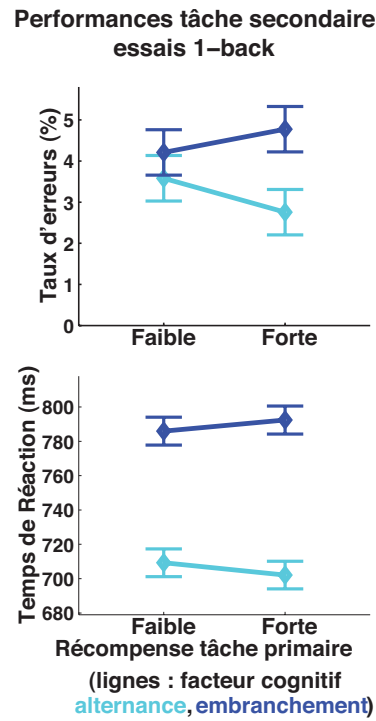


FIGURE 8.8 – Résultat des ANOVA sur les données comportementales : Effets sur l'exécution de la tâche secondaire du facteur cognitif (embranchement cognitif ou alternance de tâche) et de la récompense associée à la tâche primaire. Le premier essai de la tâche secondaire est exclu des analyses. Barres d'erreur : intervalle de confiance à 95%.



de la tâche secondaire. Nous pouvons donc interpréter le partage des ressources cognitives décrit deux paragraphes plus haut comme un effet du traitement concurrentiel des informations motivationnelles, ce qui est cohérent avec notre hypothèse de séparation des représentations des récompenses des deux tâches. Nous allons désormais utiliser les facteurs de récompenses des tâches pour identifier grâce à l'imagerie cérébrale les mécanismes cérébraux sous-jacents.

8.4 Résultats d'imagerie cérébrale.

8.4.1 Méthode d'analyse.

L'analyse des données d'imagerie par IRMf fut effectuée à l'aide des logiciels SPM2 et SPSS de la façon suivante.

Prétraitements.

Tout d'abord, les données furent recalées temporellement en utilisant comme coupe de référence celle acquise au milieu du TR. Pour corriger l'effet des mouvements des sujets, une matrice de transformations linéaires fut calculée pour chaque volume relativement au premier volume acquis. Nous avons ensuite normalisé les images recalées en incluant ces paramètres de mouvement et en appliquant les paramètres de transformations affines puis non linéaires, calculés en normalisant la première image fonctionnelle acquise sur le template fonctionnel du Montréal Neurological Institute (images EPI segmentées, normalisée puis moyennées de 13 sujets). Ces volumes furent ensuite lissés avec un filtre gaussien isotropique 3D de rayon 10mm puis échantillonnés à une résolution de 4 x 4 x 4 mm. Nous leur avons ensuite appliqué un modèle d'autocorrélation du premier ordre pour estimer les autocorrélations temporelles du signal afin de tenir compte de la non-sphéricité lors des étapes ultérieures du traitement statistique des données.

Modèle de premier niveau.

Nous avons défini de la façon suivante le modèle linéaire général permettant de décomposer le signal MRI dans chaque voxel et d'estimer les paramètres de régression associés à chaque composante.

Régresseurs liés aux facteurs expérimentaux. Pour commencer, chaque condition du dessin factoriel est représentée par un régresseur d'intérêt pour chaque type d'essai considéré et pour chacune des 12 sessions d'acquisition.

L'analyse est centrée sur les mécanismes qui interviennent lors d'un embranchement cognitif, c'est-à-dire sur les activations soutenues qui apparaissent pendant la seconde phase d'une série d'essai, lorsque le sujet effectue la tâche secondaire dans la condition de double tâche par rapport à la condition de tâche unique. Pour chaque condition dans chaque session, nous définissons donc un régresseur epoch qui couvre l'ensemble des essais de 1-back de la tâche secondaire. Le premier essai de la tâche secondaire

est lui modélisé par un régresseur event ce qui nous permet d'isoler les effets phasiques liés au changement de tâche entre la première et la seconde phase d'une série d'essai. De la même façon, nous définissons un régresseur epoch du second au dernier essai et un régresseur event sur le premier essai pour les phases une et trois d'une série d'essai, c'est-à-dire les périodes où les sujets effectuent la tâche primaire uniquement. Ces régresseurs nous permettent d'isoler les composantes cognitives associés à l'exécution de la tâche primaire.

Régresseur feedback. À la fin de chaque série d'essai, apparaissait pendant une seconde un feedback indiquant aux sujets la somme remportée. Afin d'isoler les activations liées au traitement de ce feedback, nous avons défini un régresseur event par session.

Régresseurs erreur. Nous n'avons pris en compte que les séries pour lesquelles toutes les réponses étaient correctes, et ce pour deux raisons. Premièrement le traitement des erreurs implique le cortex préfrontal médian, une des régions d'intérêt pour notre étude. Deuxièmement, même si le schéma de renforcement est bâti de telle sorte que l'enjeu soit identique pour chaque essai de l'une des deux tâches, si le sujet effectue une erreur sur une tâche, cela modifie la récompense associée à la tâche en cours et peut perturber l'importance relative des deux tâches. Nous avons donc construit un régresseur epoch par session qui couvre chaque série d'essai au cours de laquelle au moins une erreur a été commise.

Régresseurs de non intérêt. Pour finir, nous avons ajouté au modèle linéaire général les régresseurs construits avec les paramètres de mouvement calculés lors des prétraitements puis les régresseurs qui permettent de séparer les différentes sessions d'acquisition.

Analyses de second niveau.

Une fois les paramètres de régression calculés par le logiciel SPM pour chaque sujet, il s'agit d'identifier les voxels dont la contribution au signal est significativement différente dans une condition par rapport à une autre. Pour ce faire, nous avons défini à partir de nos hypothèses des contrastes c'est-à-dire des sommes algébriques pondérées des paramètres de régression. Pour chaque contraste, la matrice ainsi obtenue pour chaque sujet est intégré dans une analyse de groupe à effet aléatoire.

Pour obtenir les cartes d’activations correspondant aux différents contrastes utilisés, nous avons appliqué un double critère de significativité. Chaque activation rapportée vérifie à la fois un critère de significativité au niveau des voxels de $p < 0,005$ sans correction, soit $T > 2.95$, et un critère de significativité de $p < 0,05$ au niveau des clusters, corrigé pour les comparaisons multiples relativement au volume d’intérêt.

Pour caractériser plus finement les activations obtenues, nous avons moyenné par cluster les paramètres de régression pour chaque condition et analysé les effets des trois facteurs expérimentaux en utilisant une ANOVA à mesures répétées : le facteur cognitif (double tâche / tâche unique), le premier facteur motivationnel (récompense faible / forte de la tâche primaire) et le second facteur motivationnel (récompense faible / forte de la tâche secondaire). Il est important de noter ici que ces analyses ne sont pas entachées d’un biais de sélection [Kriegeskorte 09]. Comme le plan d’expérience est bâti sur un dessin factoriel, les conditions sont orthogonales ce qui nous permet d’étudier pour un cluster les effets des facteurs qui n’interviennent pas dans le contraste ayant permis de l’identifier. Pour les tests plus pointus, à savoir ceux portant sur les effets de latéralité, nous avons dû utiliser des méthodes plus strictes afin d’éviter tout biais statistique ; nous les détaillerons au moment opportun.

8.4.2 Résultats d’imagerie.

8.4.3 Régions impliquées dans les embranchements cognitifs.

La première étape des analyses consiste à identifier les aires cérébrales impliquées dans un embranchement cognitif. Nous avons cherché à comparer les conditions de double tâche et de simple tâche au moment où cette comparaison a un sens, c’est à dire lorsque le sujet exécute la tâche secondaire avec ou sans maintien de la tâche primaire. Pour ce faire, nous avons contrasté les conditions de double et de simple tâche pour les régresseurs epoch de la seconde phase d’une série d’essais, eux-mêmes contrastés avec les régresseurs epoch des premières et troisièmes phases, ceci afin d’isoler les activations soutenues relatives à cette condition de double tâche qui nous intéresse.

Pour ce contraste, nous utilisons un seuil de $p < 0,05$ corrigé pour les comparaisons multiples par une méthode de type Bonferroni — soit un $T > 5,58$ — nous observons ainsi un réseau d’activations qui comprend en premier lieu des activations frontopolaires bilatérales qui répliquent les résultats des études précédentes sur les mécanismes d’embranchement cognitifs [Koechlin 99, Sakai 02] ainsi que des activations bilatérales du cortex

préfrontal latéral, des activations bilatérales prémotrices et des activations du cortex pariétal inférieur principalement dans l'hémisphère gauche qui rendent compte de la cascade d'activations antéro-postérieures décrite par l'architecture fonctionnelle du contrôle cognitif théorisée par Étienne Koechlin [Koechlin 07b]. S'ajoutent à ce réseau des activations bilatérales du cortex préfrontal dorso-médian [Dreher 03] et du cortex insulaire antérieur.

Par ailleurs, nous obtenons les mêmes activations en utilisant un contraste moins contraignant qui compare simplement les régresseurs epoch de la seconde phase relatifs à la tâche double avec ceux relatifs à la tâche unique sans se préoccuper des autres phases.

8.4.4 Régions impliquées dans le traitement des informations motivationnelles lors de l'exécution d'une tâche unique.

Nous identifions ces régions en contrastant les conditions de récompense forte et faible associées à la tâche secondaire lorsque les sujets effectuent celle-ci sans maintenir la tâche primaire en attente. Ce contraste ne porte donc que sur régresseurs epoch de la seconde phase relatifs à la récompense de la tâche secondaire dans la condition de tâche unique.

Régions préfrontales. Conformément à nos hypothèses, les activations sont recherchées dans un volume d'intérêt défini comme l'union du lobe frontal et du lobe cingulaire à partir de l'atlas anatomique WFU pickatlas version 2.4 [Maldjian 03], ce qui correspond à plus d'un tiers du volume du masque d'analyse de second niveau (8315 voxels sur 22311).

Seuls deux clusters situés dans le cortex préfrontal dorso-médian sont significatifs à la fois pour un seuil de $p < 0,005$ non corrigé et un seuil de $p < 0.05$, une fois la correction pour les comparaisons multiples appliquée en regard du volume d'intérêt (figure 8.9 page 113) :

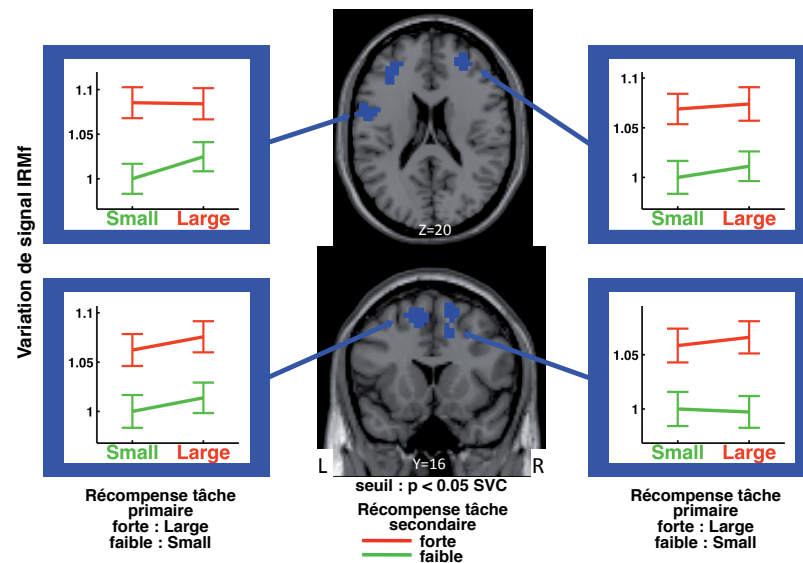
- un cluster situé dans la preSMA gauche (70 voxels soit $p = 0,049$ corrigé, BA 6, pic en coordonnées MNI -16 4 64)
- un cluster situé dans la preSMA droite (101 voxels soit $p = 0,012$ corrigé, BA 6, pic 8 4 60) qui se prolonge nettement dans l'ACC dorsal droit (BA 32, pic 12 12 40)

En ne tenant compte que du critère non corrigé pour les comparaisons multiples, d'autres structures frontales présentent des activations que nous

aurions tort de ne pas considérer, dès lors qu'elles sont bilatérales (figure 8.9 page 113) :

- le cortex préfrontal latéral avec des activations bilatérales du gyrus frontal moyen bilatéral (ba 46, pics -32 40 16 et 28 48 20)
- le cortex moteur avec des activations bilatérales du gyrus précentral (BA 4, pics -44 4 16 et 52 0 12)

FIGURE 8.9 – Activations préfrontales liées à la récompense de la tâche secondaire durant l'exécution de la tâche secondaire dans la condition de tâche unique et détails des effets des récompenses des deux tâches dans ces clusters.



Ces résultats repliquent les effets de la motivation mis en évidence dans des études antérieures [Knutson 00, Knutson 05, Kounieher 09].

Autres régions. Par ailleurs une analyse en whole brain nous permet de retrouver les activations préfrontales latérales à droite et motrices bilatérales précédemment citées (activations significatives par rapport au volume total car ces clusters sont alors jointifs) et d'identifier d'autres régions impliquées dans l'encodage ou la représentation des informations motivationnelles associées à la tâche secondaire lorsqu'elle est exécutée seule, à savoir :

- de façon bilatérale, le striatum ventral (pics -12 4 8 et 20 4 0)

- de façon bilatérale aussi, le cortex insulaire (-24 24 4 et 36 24 12)

ANOVAs. Dans chaque cluster dorso-médian, tant à droite qu'à gauche et en distinguant l'ACC de la preSMA à droite, l'analyse plus fine par ANOVA des paramètres de régressions moyennés montre de plus que le facteur de récompense de la tâche primaire — celle que le sujet effectuait juste avant le changement de tâche et réinitialisera par la suite, que nous supposons donc abandonnée par le sujet lorsqu'il passe à la tâche secondaire dans la condition d'alternance de tâche — n'a aucune influence sur le niveau d'activité.

8.4.5 Régions impliquées dans le traitement des informations motivationnelles lors de l'exécution d'une tâche double.

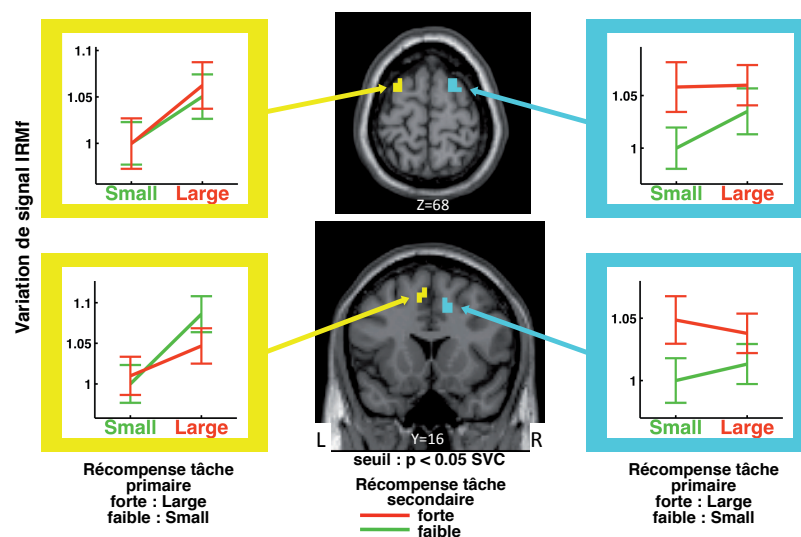
Nous voici au cœur du sujet, il s'agit d'identifier les régions dont l'activité varie avec la récompense associée à chaque tâche afin de vérifier notre hypothèse de séparation de l'encodage des informations motivationnelles lors d'un embranchement cognitif. Nous procédons de la manière suivante : dans les régions impliquées dans les mécanismes de embranchement cognitif et/ou de maintien d'une information motivationnelle, régions mises en évidence par les deux contrastes précédents, nous recherchons les voxels dont l'activité varie comme la récompense de la tâche primaire ou de la tâche secondaire.

Activations préfrontales médianes. Les régions médianes dont l'activité reflétaient l'effet de la récompense de la tâche secondaire dans la condition de simple tâche, maintiennent, lorsque les sujets sont engagés dans une tâche double, une représentation séparée des récompenses associées à chacune des deux tâches. En effet, l'activation médiane située dans l'ACC de l'hémisphère droit (pic 12 16 40) montre uniquement un effet principal de la récompense de la tâche secondaire, cet activation est insensible au facteur récompense de la tâche primaire. À l'inverse, l'activation de l'ACC dans l'hémisphère gauche (pic -8 16 52) montre un effet principal de la récompense de la tâche primaire et aucun effet de la récompense de la tâche secondaire (figure 8.10 page 115).

De plus, cet effet de la récompense primaire dans la condition de tâche double n'est pas lié simplement à la récompense au moment de l'exécution de la tâche primaire — qu'il s'agisse d'un effet de rémanence de la première période ou d'anticipation de la troisième période à venir — puisqu'il n'y a pas d'effet de la récompense de la tâche primaire lors de l'exécution de la tâche secondaire seule dans la condition de tâche unique alors que de la

même façon le sujet effectue la tâche primaire avant et après. Il y a donc bien un maintien actif des informations motivationnelles liées à la tâche mise en attente durant l'embranchement cognitif dans l'ACC gauche, pendant que l'ACC droit encode l'information motivationnelle relative à tâche en cours.

FIGURE 8.10 – Au centres, les activations préfrontales médianes et prémotrices liées aux récompenses des tâches primaires et secondaires durant l'exécution de la tâche secondaire dans la condition de tâche double, c'est-à-dire d'un embranchement cognitif. De part et d'autre, les effets des récompenses des deux tâches dans chaque cluster.



Autres activations. Nous avons alors recherché quelles autres régions du complexe activé durant un embranchement cognitif présentaient ce même pattern d'activité. Nous retrouvons ce même effet des récompenses de chaque tâche dans cortex prémoteur : l'activité du prémoteur droit (pic 20 8 68) varie comme la récompense de la tâche secondaire, tandis que celle du prémoteur gauche (pic -28 8 68) varie comme la récompense de la tâche primaire (figure 8.10 page 115).

Par ailleurs, hors des lobes frontaux, seule l'aire ventrale tegmentale montre un effet significatif de l'une des deux récompense dans la condition de double tâche, celle de la tâche secondaire. Et, ni nous n'appliquons aucune correction pour les comparaisons multiples, nous retrouvons un ensemble d'activations qui sont cohérentes avec la ségrégation hémisphérique.

Pour vérifier la validité de cet effet de latéralisation, nous avons effectué une ANOVA sur les paramètres de régression récupérés dans les régions médianes et prémotrices en ajoutant un facteur de latéralité aux facteurs motivationnels et cognitifs. (figure 8.11 page 117). Afin d'éviter un biais de sélection [Kriegeskorte 09], nous avons procédé de la façon suivante :

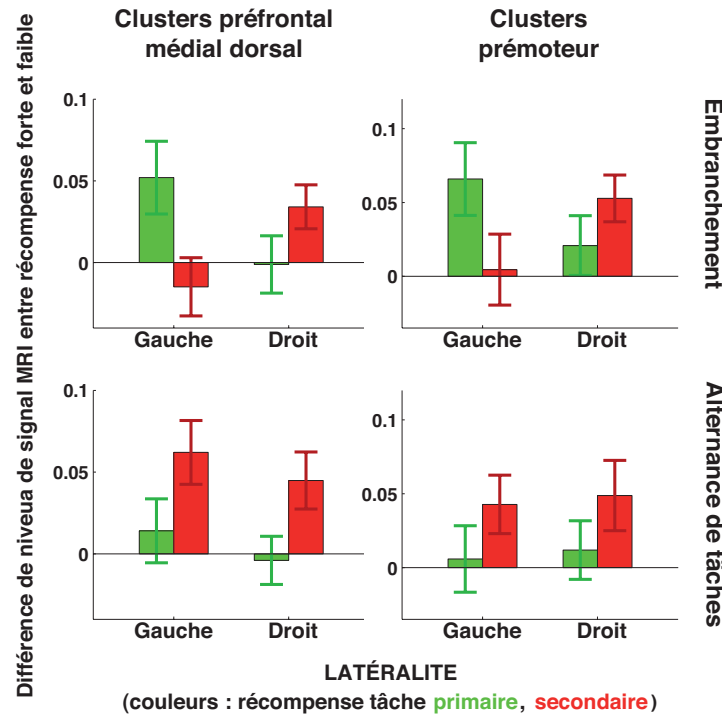
- pour les deux clusters prémoteurs, comme les deux clusters sont quasiment symétriques, nous avons pris pour chaque sujet la moyenne des coefficients de régression relatifs aux conditions utiles dans l'hémisphère gauche en définissant comme région d'intérêt le symétrique du cluster pré moteur activé par la récompense de la tâche secondaire et dans l'hémisphère droit, le symétrique du cluster pré moteur activé par la récompense de la tâche primaire.
- pour les deux clusters cingulaire dorsaux, qui ne sont pas symétriques, nous avons appliqué la méthode de «leave one out» qui consiste à définir pour chaque sujet les régions d'intérêt comme les clusters qui présentent les effets de chaque récompense sur l'analyse de second niveau faite sur tous les autres sujets.

L'ANOVA sur les facteurs récompense de la tâche primaire (forte vs. faible), récompense de la tâche secondaire (forte vs. faible), condition cognitive (tâche double vs. tâche unique) et latéralité (hémisphère droite vs. hémisphère gauche) sur l'activité durant l'exécution de la tâche secondaire entre les conditions de récompense forte et faible confirme la dissociation hémisphérique dans la seule condition de tâche double (figure 8.11 page 117). En effet, l'interaction entre l'effet des récompenses des tâches et celui de la latéralité n'est significatif que dans la condition de tâche double :

- interaction entre récompense de la tâche primaire et latéralité : $F = 6,4$; $p = 0,017$ pour l'ACC et $F = 3,3$; $p = 0,08$ pour le pré moteur
- interaction entre la récompense de la tâche secondaire et latéralité : $F = 7,0$; $p = 0,013$ pour l'ACC et $F = 4,1$; $p = 0,05$ pour le pré moteur
- interaction triple non significative ($F < 1$)

Dans la condition de tâche simple, aucune interaction n'est significative et nous ne retrouvons que les effets principaux des tâches déjà décrits.

FIGURE 8.11 – Résultats des ANOVAs incluant le facteur latéralité dans les clusters préfrontaux dorso-médians et dans les clusters prémoteurs. Dans les deux cas, il n'y a d'interaction significative entre le facteur tâche et le facteur latéralité que dans la condition d'embranchement cognitif.



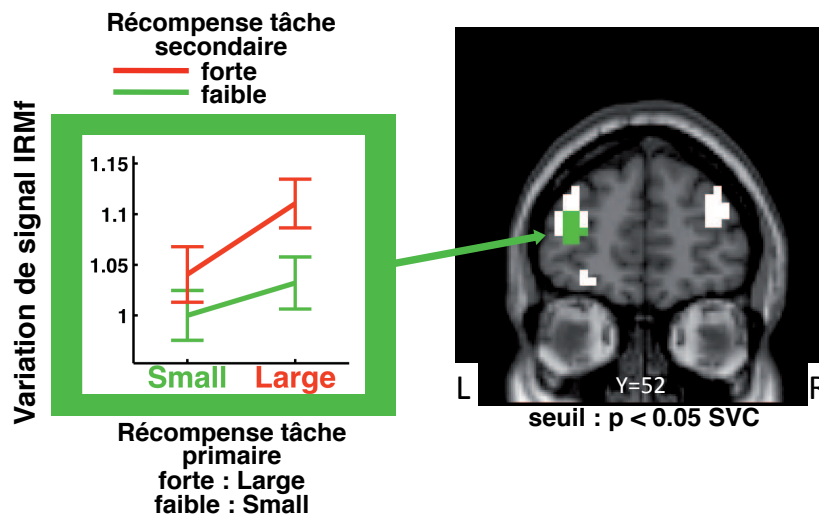
Il y a donc bien séparation des récompenses associées à chaque tâche durant un embranchement cognitif : les informations motivationnelles sont encodées indépendamment dans les régions préfrontales médianes rostrales droite et gauche. Et cette séparation s'applique aussi aux représentations des associations sensori-motrices de chaque tâche comme en témoignent les activations prémotrices [Kurata 88a, Kurata 88b, Ramnani 03, Koechlin 03].

8.4.6 Activation frontopolaire.

Pour finir, seul le cortex frontopolaire montre un effet significatif de l'interaction entre les deux récompenses dans la condition de double tâche (gauche -32 52 20 et droit 28 60 -8). Le cortex frontopolaire pourrait donc être le lieu de l'intégration des informations motivationnelles et les signaux de contrôle lorsque le sujet est engagé dans une tâche mais doit de surcroît en maintenir une autre dans le cadre d'un épisode comportemental plus large.

(figure 8.12 page 118)

FIGURE 8.12 – Activation frontopolaire spécifique de la condition d'embranchement en blanc et en vert, le cluster identifié comme étant significativement plus activé dans la condition de tâche double lorsque les deux tâches sont fortement récompensées par rapport aux autres conditions motivationnelles, avec le détail des effets de chaque récompense.



Troisième partie

Discussion.

8.5 L'intégration des informations cognitives et motivationnelles à différentes échelles temporelles.

8.5.1 Dissociation dans le préfrontal en fonction de l'échelle d'intégration temporelle.

Les résultats de la première expérience prouvent que le cortex préfrontal présente une dissociation entre les régions postérieures et moyennes selon la fenêtre temporelle sur laquelle elles intègrent l'information. Dans le cortex préfrontal latéral, nous répliquons les résultats ayant validé le modèle en cascade [Koechlin 03]. Nous validons l'hypothèse que les régions préfrontales médianes sont organisées selon ce même principe : le cortex préfrontal médian postérieur dans sa partie dorsale (preSMA) intègre les informations motivationnelles contextuelles tandis que les informations motivationnelles épisodiques sont intégrées par la partie rostrale (ACC dorsal). Nous révélons de plus que le contrôle motivationnel et le contrôle cognitif sont deux composantes distinctes du contrôle exécutif, en effet nous montrons que dans ce paradigme l'effet du contrôle motivationnel est de moduler l'engagement des régions qui réalisent le contrôle cognitif sans pour autant jouer de rôle dans la sélection de la tâche proprement dite.

Séparation des différentes structures préfrontales impliquées dans le contrôle exécutif.

Les résultats que nous avons obtenus sont les suivants.

Contrôle cognitif épisodique. L'activité dans le cortex préfrontal latéral (Ba 46/9) moyen varie comme l'effet de la demande de contrôle épisodique, qui est fixée pour toute une série de 12 essais, indépendamment du type d'essai. Elle varie aussi comme le facteur de motivation épisodique, c'est-à-dire l'effet principal du niveau de récompense pour la série d'essai.

Contrôle cognitif contextuel. L'activité dans le cortex préfrontal latéral postérieur varie comme la demande en contrôle contextuel, c'est-à-dire qu'elle ne varie pas lorsque la réponse à l'essai est automatique (cas des distracteurs), mais augmente lorsque la réponse dépend d'une règle comportementale (Ba 44), et d'autant plus s'il s'agit d'une combinaison de règles, comme le prévoit la dépendance hiérarchique du modèle en cascade. Ce profil d'activations en fonction du niveau de contrôle explique les variations des performances, ce qui valide aussi l'aspect hiérarchique puisque la sélection finale de la réponse

motrice reflète l'ensemble des processus de contrôle des niveaux d'intégration supérieurs. De plus, l'activation dans le CPF latéral postérieur varie comme le facteur de motivation contextuelle, c'est-à-dire de façon transiente, comme la récompense d'un essai bonus lorsqu'il apparaît.

contrôle motivationnel épisodique. L'activité dans la partie rostrale du cortex préfrontal médian postérieur (ACC dorsal) varie comme la récompense associée à une série de 12 essais, indépendamment du bonus et des facteurs de demande de contrôle cognitif.

Contrôle motivationnel contextuel. L'activité dans la partie dorsale du cortex préfrontal médian postérieur (preSMA) varie comme la récompense des essais bonus lorsqu'ils apparaissent, indépendamment des facteurs de demande de contrôle cognitif.

Interaction entre le contrôle cognitif et le contrôle motivationnel.

Nous avons montré que les régions médianes sont insensibles aux facteurs de contrôle cognitif alors que les régions latérales sont modulées par les facteurs motivationnels, ce qui réplique un effet observé par Pochon [Pochon 02].

Nous avons de plus révélé grâce aux analyses de connectivité fonctionnelle que le rôle du contrôle motivationnel consiste à moduler par un facteur de gain le contrôle cognitif dans les régions latérales, par l'intermédiaire de connexions médianes-latérales qui s'établissent d'une part entre les régions postérieures (preSMA et PFC latéral postérieur) et d'autre part entre les régions moyennes (ACC dorsal et PFC latéral moyen). Il est intéressant de noter que contrairement à l'organisation fonctionnelle du contrôle cognitif, il n'y a pas d'effet de hiérarchie dans les régions médianes. En effet, nous n'observons pas de connection descendante entre l'ACC dorsal et la preSMA lorsque la motivation est épisodique, à l'inverse de ce qui se produit entre le PFC latéral moyen et le PFC latéral postérieur.

8.5.2 Est-ce que notre modèle permet de rendre compte des théories concurrentes ?

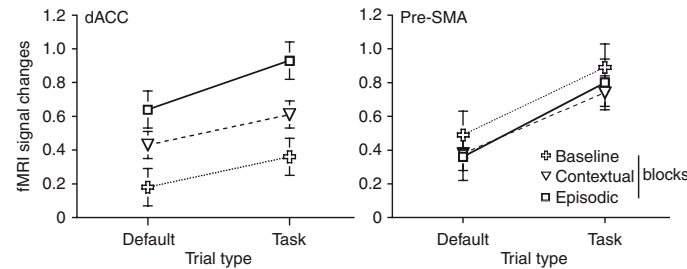
Si nous reconsidérons un instant notre protocole, nous constatons qu'il est possible d'identifier le facteur de type d'essai à un effet de contrôle cognitif, car, lorsqu'il s'agit d'un distracteur, la réponse est systématiquement à gauche, alors que dans un essai normal, il y a toujours possibilité de répondre

soit à droite soit à gauche. Il s'agit là d'une altération transitoire de l'enjeu lié à l'exécution correcte de la tâche.

De la même manière, le facteur de tâche cognitive incrémente le nombre de règles à mettre en oeuvre pour sélectionner correctement l'action à effectuer entre les condition baseline, contextuelle et épisodique. Ce facteur correspond à un effet de difficulté de la tâche, qui définit pour un épisode comportemental donné un autre type d'enjeu lié à l'exécution correcte de la tâche.

Considérons un instant l'effet de ces deux nouveaux facteurs sur les régions préfrontales médianes. Nous remarquons alors que l'activité dans la preSMA varie uniquement comme le facteur de type conflit cognitif, qui correspond à un enjeu transitoire tandis que l'activité de l'ACC dorsal varie uniquement comme le facteur de difficulté de la tâche, défini pour une série d'essais. (figure 8.13 page 123)

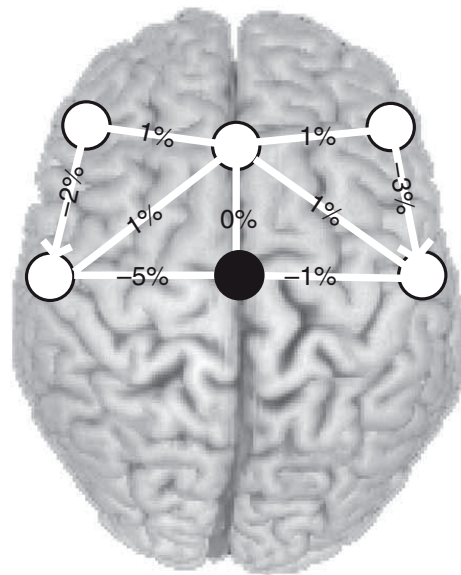
FIGURE 8.13 – Effets des facteurs de conflit cognitif (confondu avec le facteur type d'essai) et de difficulté de la tâche (confondu avec le facteur type de tâche) sur les activations des régions préfrontales médianes.



Ce résultat valide notre approche qui tend à unifier les notions de détection de conflit cognitif et de détection des erreurs sous une même fonction d'évaluation de l'enjeu lié à l'exécution correcte de la tâche, similaire à la notion de conséquence associée aux actions. L'évaluation de l'enjeu active le contrôle motivationnel qui permet d'adapter le comportement de manière appropriée. Nous retrouvons la dissociation entre conflit et erreur, chacun traité indépendamment dans deux régions différentes puisqu'ils ne nécessitent pas le même type d'altération du contrôle en vue de l'adaptation optimale du comportement ; le conflit nécessite une réponse transitoire tandis que le risque d'erreur lié à la difficulté de la tâche nécessite une altération sur une plus large échelle temporelle.

Par ailleurs, en reprenant les calculs de connectivité fonctionnelle entre les régions médianes et latérales, cette fois avec les facteurs de conflit et de difficulté de la tâche que nous venons de définir, nous n’obtenons aucune modulation de la connectivité (figure 8.14 page 124). Ceci tend à prouver que, contrairement aux interprétations des théories de la détection du conflit et de la détection des erreurs, le signal transmis par le préfrontal médian n’est pas de nature cognitive mais de nature purement motivationnelle. La difficulté de la tâche ou la co-activation de réponses sont donc à considérer comme des coûts qui viennent moduler l’association entre la réponse et ses conséquences [Rushworth 04, Walton 07].

FIGURE 8.14 – Effet sur la connectivité entre régions préfrontales médianes et latérales du facteur de conflit cognitif.



8.5.3 Le cas du comportement guidé par la récompense.

Il est important de noter que dans le protocole expérimental que nous avons utilisé, l’information cognitive impose l’action à effectuer, la récompense n’est pas un des paramètres du choix. Il est donc possible que le schéma

de connectivité observé dépende de cette situation.

Nous avons déjà rapporté dans la partie consacrée aux théories du préfrontal médian que le cortex préfrontal médian est impliqué lorsque l'on demande à un sujet de choisir entre différentes actions sur la base des récompenses qui leur sont associées [Rushworth 04, Ridderinkhof 04, Rushworth 08].

La question qui se pose assez naturellement touche à la manière dont interagissent dans cette situation les régions latérales et médianes. Deux études sur le sujet sont en cours au Laboratoire de Neurosciences Cognitives, mais nous pouvons déjà émettre l'hypothèse que l'échange d'informations entre le latéral et le médian serait alors réciproque. En effet, Gehring et Knight ont comparé l'ERN et l'ajustement du comportement par rapport aux erreurs entre sujets sains et patients porteurs de lésions du cortex préfrontal latéral lors d'une tâche de discrimination de lettres [Gehring 00]. Les auteurs ont montré qu'il existait un effet de groupe significatif à la fois sur l'ERN et sur les corrections post-erreur. En effet les patients ne montrent pas de variation de l'ERN entre les essais avec et sans erreur, contrairement aux contrôles. Les patients avaient aussi tendance à moins corriger leurs erreurs que les sujets contrôle.

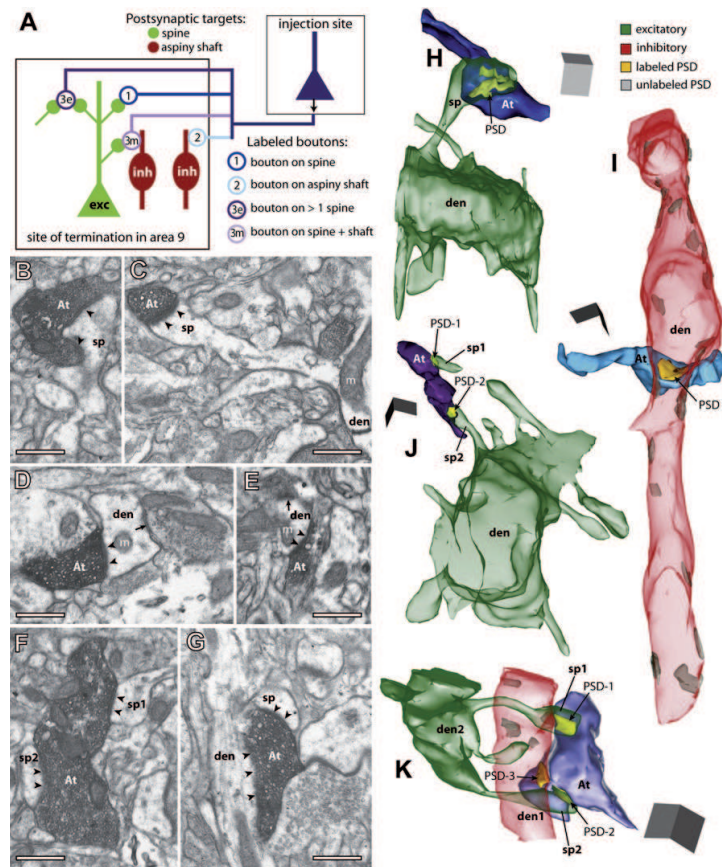
Il apparaît donc que le cortex préfrontal médian doit avoir pour le moins accès à une représentation des informations permettant de sélectionner correctement la réponse sur des critères cognitifs pour pouvoir générer un signal d'ajustement du comportement. Nous pouvons postuler qu'un tel échange d'informations aurait aussi lieu dans le cas de sélection de l'action qui fasse appel à la fois à des contraintes cognitives et des contraintes motivationnelles.

8.5.4 Cohérence avec les données de connectivité anatomique bas niveau.

Le schéma de connectivité que nous avons mis en lumière entre les régions préfrontales latérales et médianes est cohérent avec des données très récentes sur les propriétés synaptiques des connexions entre ces régions chez le singe [Medalla 09].

En combinant une technique de traçage d'axones et une reconstruction 3D des sites synaptiques à partir de coupes, l'équipe d'Helen Barbas a mis en évidence que les afférences des aires 32 et 46 sur l'aire 9 (figure 8.15 page 126) présentaient deux différences majeures. En premier, les boutons synaptiques des axones issus de l'aire médiane 32 sont significativement plus gros que

FIGURE 8.15 – Reconstruction 3D à partir de coupes (B-G) de sites synaptiques (synapse en jaune, boutons en bleu, dendrites en vert pour les neurones excitateurs et en rose pour les neurones inhibiteurs) de l'aire latérale 9 formées avec les boutons des neurones provenant de l'aire latérale 46 (H : cas 1, sur un neurone excitateur ; J : cas 3e, sur deux neurones excitateurs) et de l'aire médiane 32 (I : cas 2, sur un neurone inhibiteur ; K : cas 3m, bouton qui forme à la fois une synapse sans épine sur un neurone inhibiteur et deux synapses à épine sur un neurone excitateur). A : schéma des différents cas présentés.



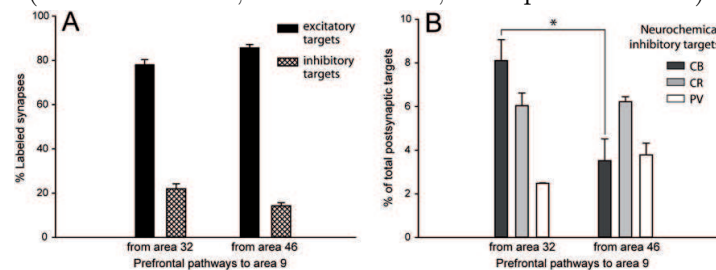
ceux issus de l'autre aire latérale, or la taille des boutons est corrélée avec un plus grand nombre de vésicules délivrées : l'effet de l'aire médiane sur l'aire latérale serait donc prépondérant sur l'effet d'une autre aire latérale. La seconde différence est relative à la classe de neurones inhibiteurs visés.

Les synapses des axones provenant de l'aire médiane 32 sont formées

principalement avec des neurones inhibiteurs à calbindine, dont la cible sont les dendrites distales des neurones pyramidaux, ce qui conduit au final à une action inhibitrice diffuse. Son effet serait donc de réduire le bruit ambiant².

En revanche, les synapses des axones provenant de l'aire latérale 46 sont principalement établies avec des neurones inhibiteurs à calrétinine qui interviennent dans les couches supérieures corticales essentiellement constituées de neurones excitateurs (figure 8.16 page 127), ce qui au final conduit à une action excitatrice ciblée dans l'aire 9.

FIGURE 8.16 – Récapitulatif des différences entre les afférences depuis les aires 32 et 46 sur l'aire 9. A : proportion de synapses selon le type de neurone. B : proportion des cibles post-synaptiques selon la classe de neurone inhibiteur (CB : calbindine, CR calrétinine, PV : parvalbumine).



Il convient ici de noter que d'une part, les caractéristiques des connexions entre l'aire latérale 46 et l'aire latérale 9 sont semblables aux autres connexions latéro-latérales alors que les connexions médio-latérales s'en distinguent. Et d'autre part, si les connexions entre aires latérales sont principalement excitatrices par l'intermédiaire de neurones à calrétinine, cet effet est de même grandeur que l'effet de l'aire médiane sur ces mêmes neurones, voire moindre du fait de la taille des boutons.

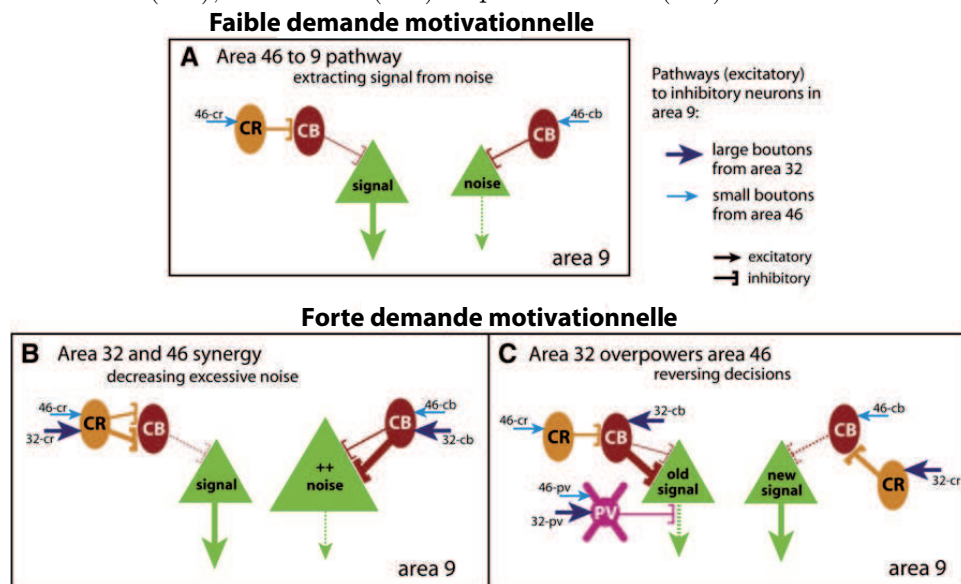
En conséquence, ce qui différencie l'action des aires porte sur l'effet d'inhibition. Medalla et collègues proposent alors trois modes d'interaction entre aires préfrontales latérales et médianes. Dans un cas de faible demande motivationnelle³ (figure 8.17 page 128, A), le seul effet est celui des afférences de

2. ce qui d'une façon amusante correspond à notre interprétation du contrôle motivationnel comme réduction de la sensibilité au bruit des régions latérales. Nous parlons d'une modulation positive de la motivation et d'un effet global ; ici l'effet est local, induit par une partie de la contribution des afférences sur les neurones inhibiteurs — minoritaires de surcroît.

3. dans l'article original, les auteurs parlent de « demande cognitive », parce qu'ils se placent dans un schéma théorique de type conflit cognitif où la demande cognitive

l'autre région latérale, qui diminue un peu le bruit globalement par l'action des neurones inhibiteurs à calbindine et favorise spécifiquement le signal en inhibant ce signal inhibiteur de façon ciblée par l'effet des neurones à calrétinine. Lorsque la demande motivationnelle et, partant, l'effet des afférences médianes, s'accroît, les auteurs détaillent deux mécanismes possibles.

FIGURE 8.17 – Schéma de différentes interactions possibles entre les afférences latérales (depuis l'aire 46) et médianes (depuis l'aire 32) dans l'aire latérale 9, en rapport avec les propriétés des synapses sur les neurones inhibiteurs à calbindine (CB), calrétinine (CR) et parvalbumine (PV).



Si les deux effets sont synergiques (figure 8.17 page 128 B), outre le renforcement conjoint du signal par la désinhibition du fait des neurones à calrétinine, l'effet majeur des afférences médianes est une suppression renforcée du bruit par l'action inhibitrice non spécifique des neurones à calbindine.

représente la co-activation de différentes réponses. En effet dans leur cas de forte demande cognitive, son seul effet est d'augmenter l'influence de la région médiane. Il ne s'agit pas d'une demande de contrôle cognitif qui aurait pour effet au contraire de renforcer le signal en provenance d'autres aires latérales. Nous avons donc remplacé le terme par « demande motivationnelle » conformément au point de vue théorique qui sous-tend cette thèse.

Bien qu'il s'agisse ici d'un effet de l'inhibition entre régions latérales et médianes, il est intéressant de constater que l'effet d'une demande accrue de contrôle motivationnel se traduit par un effet non spécifique d'énergisation de la réponse et de diminution du bruit, ce qui colle parfaitement à la fois avec les effets que nous avons mis en évidence expérimentalement et avec nos interprétations.

Pour finir, si les deux effets sont antagonistes, c'est-à-dire si l'effet spécifique des afférences médianes n'est pas dirigé vers les mêmes neurones que l'effet de l'autre région latérale, comme ce sont majoritairement les neurones à calbindine qui vont être touchés, leur action inhibitrice peut l'emporter sur la désinhibition due à l'autre aire latérale. Il y a alors une perte du signal qui était favorisé par les connections latéro-latérales. En revanche, si le signal spécifique ciblé par les neurones des régions médianes est suffisamment renforcé par le mécanisme de désinhibition à calrétinine, par exemple grâce à l'effet de taille des boutons synaptiques, il peut devenir le nouveau signal qui sera transmis. À tout ceci peut s'ajouter un effet du troisième type de neurones inhibiteurs, ceux à parvalbumine. Typiquement, ce mécanisme pourrait s'appliquer dans le cas que nous évoquions juste au dessus, lorsqu'il faut prendre en compte aussi l'effet de sélection de la récompense dans la décision.

8.6 Dissociation des récompenses associées à chaque tâche lors d'un embranchement

8.6.1 Récapitulatif des résultats.

Nous avons mis en évidence que lors d'un embranchement cognitif, chaque tâche est représentée séparément, une dans chaque hémisphère alors que dans le cas d'une tâche simple, cette représentation est bilatérale. Les récompenses de chacune des deux tâches est de plus intégrée au niveau du cortex fronto-polaire. Il existe donc bien un mode d'intégration des informations à l'échelle temporelle des embranchements cognitifs.

8.6.2 Interprétation de la séparation hémisphérique.

Nous interprétons cette séparation selon deux hémisphères comme le meilleur moyen de limiter les interférences entre les deux tâches. Ce qui est intéressant dans notre cas, c'est que la séparation est due à un mécanisme

et non à une particularité du stimulus traité ou du traitement de ce stimulus [Stephan 03]. En outre, ce résultat est cohérent avec l'étude menée dans l'équipe de Mathias Pessiglione qui montre qu'il peut y avoir une séparation hémisphérique des effets motivationnels [Schmidt 10].

Pour autant, nous n'avons pas de raisons particulières de croire qu'un hémisphère est plus enclin que l'autre à stocker la tâche en attente, si dans notre étude il s'agit de l'hémisphère gauche, il est possible que ce soit dû au fait qu'utilisant des stimuli de type lettre, la tâche soit plus représentée à gauche qu'à droite et que lorsque la seconde tâche survient, elle soit encodée dans l'hémisphère où la première tâche l'est moins.

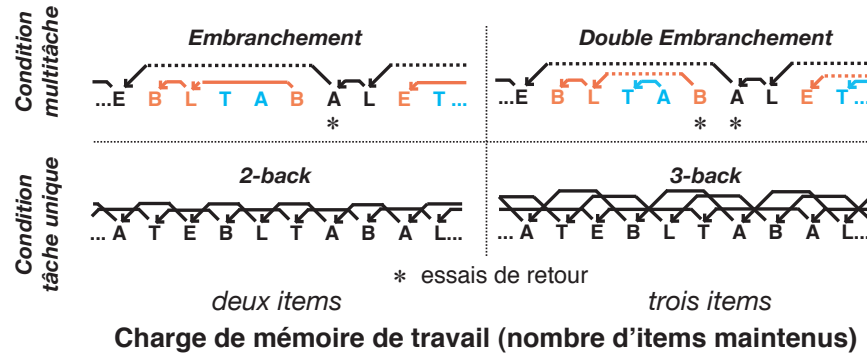
8.6.3 L'impossibilité de jongler avec trois tâches.

Ce résultat nous laisse à penser qu'une troisième tâche entraînerait une interférence avec l'une ou l'autre des deux tâches lors qu'un branching puisque nous n'avons que deux hémisphères.

Nous avons vérifié cette hypothèse comportementalement en testant des sujets sur une tâche de double embranchement, qui consiste à interrompre l'exécution de la tâche secondaire par une tâche tertiaire, que le sujet doit effectuer en maintenant non seulement la tâche primaire mais aussi la tâche secondaire. Pour contrôler dans ces deux conditions la charge en terme d'informations maintenues en mémoire, nous avons utilisé une tâche de 2-back pour l'embranchement simple et une tâche de 3-back pour le double embranchement (figure 8.18 page 131).

Notre hypothèse prédit que dans la condition de double embranchement, les sujets n'étant capables de maintenir séparément que deux tâches, l'interférence causée par une troisième tâche devrait perturber l'une ou l'autre des deux autres tâches ce qui conduirait le sujet à répondre en partie au hasard pour les essais de retour. Les résultats comportementaux montrent que les performances sont sensiblement identiques pour les deux tâches sauf dans la condition de double embranchement où les sujets font significativement plus d'erreurs sur les essais de retour ($F = 20$; $p < 0,001$), et ce taux d'erreur est effectivement proche de 25% ($T < 1,25$; $p > 0,23$). Il semble donc bien que cette séparation des rôles entre tâche en cours et tâche en attente entre les deux hémisphères soit fondamentale pour le comportement multitâche puisqu'elle permet d'éviter les interférences entre les deux tâches, mais que

FIGURE 8.18 – Schéma du protocole expérimental pour tester comportementalement les limitations du système cognitif : paradigme 2x2 qui croise un facteur condition (tâche unique avec le N-back vs. multitâche avec les embranchements) et un facteur de charge de mémoire de travail avec deux ou trois items à maintenir.



ce mécanisme impose une contrainte forte au système cognitif puis qu'il ne peut pas inclure une troisième tâche (figure 8.19 page 132).

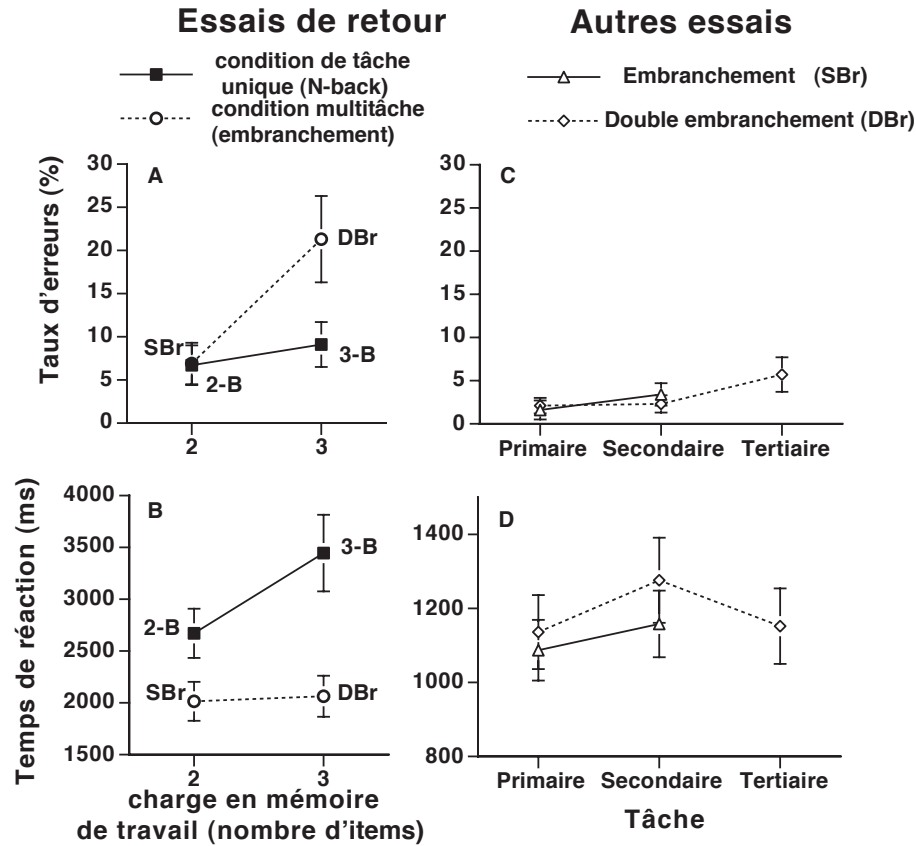
8.6.4 Cohérence avec des données de connectivité bas niveau.

De la même façon que pour l'interaction entre les régions médiales et latérales aux niveaux contextuels et épisodiques de l'intégration temporelle, nos résultats qui font état d'une interaction entre frontopolaire et préfrontal médian sont cohérents avec l'étude des projections de l'aire préfrontale médiane 32 vers les aires préfrontales latérales et frontopolaires latérales chez le singe macaque⁴. Dans la continuité de l'étude présentée un peu plus tôt, L'équipe d'Helen Barbas [Medalla 10] a cette fois injecté des traceurs dans l'aire 32 et observé les propriétés des synapses formées par les bourgeons terminaux dans deux aires latérales (46 et 9) et dans une aire frontopolaire latérale (10).

De manière générale, les boutons synaptiques issus des projections de l'aire médiane 32, par rapport à ceux des projections entre aires préfrontales latérales, sont plus représentés dans les hautes couches corticales (I à III), plus volumineux (ce qui accroît la probabilité de décharge de neurotransmetteurs)

4. n'oublions cependant pas que l'homogénéité fonctionnelle entre l'aire 10 chez les singes et l'homme fait encore l'objet de débats.

FIGURE 8.19 – Résultats comportementaux.

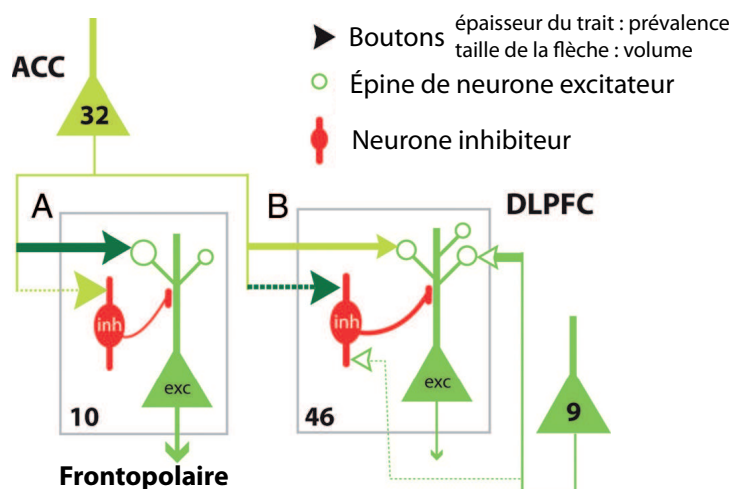


et forment plus de synapses avec des neurones inhibiteurs. Plusieurs propriétés distinguent les projections de l'aire 32 sur l'aire 10 des projections de l'aire 32 sur l'aire 46.

- les boutons qui innervent les neurones excitateurs dans l'aire 10 sont plus volumineux que ceux qui innervent les neurones (y compris inhibiteurs) dans les autres aires ;
- les projections dans l'aire 46 forment significativement plus de synapses avec des neurones inhibiteurs que dans les autres aires ;
- les boutons des axones provenant de l'aire 32 dans l'aire 46 se distinguent plus par leur important volume que les boutons alentours alors qu'ils sont semblables dans l'aire 10.

Medalla et collègues montrent que ces propriétés permettent de proposer un mécanisme d'action de l'ACC dans le comportement multitâche : les projections excitatrices de l'ACC permettraient dans BA10 la sélection et le maintien de signaux spécifiques tandis que les projections inhibitrices dans le cortex préfrontal latéral, seraient impliquées dans la déstabilisation d'un signal précédent et l'émergence d'un nouveau signal par l'intermédiaire des neurones à calbindine, comme expliqué dans la section précédente [Medalla 09]. Ainsi, lorsqu'un signal motivationnel important entraîne une activité accrue du cortex préfrontal médian, ceci peut avoir comme répercussion la stabilisation d'une tâche par l'intermédiaire du cortex frontopolaire et en même temps la sélection d'une nouvelle tâche qui guidera le comportement, ce qui constitue un embranchement cognitif. Toutefois si cette étude valide l'interaction entre frontopolaire et le préfrontal médian, elle n'explique ni l'effet de dissociation hémisphérique, ni l'effet d'intégration des informations motivationnelles observé dans le cortex frontopolaire (figure 8.20 page 133).

FIGURE 8.20 – Schéma récapitulatif des propriétés des boutons synaptiques des projections du préfrontal médian sur le préfrontal latéral et le frontopolaire latéral.



8.6.5 Rôle du cortex frontopolaire.

Nos résultats montrent que le cortex frontopolaire est sensible à l'action cumulée des récompenses des deux tâches, ce qui peut s'interpréter en regard de la prédiction du modèle d'Alexandre Hyafil comme une intégration des récompenses des deux tâches pour adapter le comportement. Ce-

pendant nos résultats ne permettent cependant pas de conclure sur le rôle exact du cortex frontopolaire dans l'initiation et le maintien d'un comportement d'embranchement. Ils sont cependant cohérents avec le rôle d'encodage d'un signal de changement de tâche, puis plus précisément d'encodage de la récompense associée à la meilleure alternative en relation préfrontal médian et pariétal mis en évidence par Boorman dans une tâche d'exploration [Boorman 09, Boorman 11].

Quatrième partie

Conclusion.

Le cortex préfrontal chez l'homme est le siège des fonctions exécutives qui lui confèrent la capacité de sélectionner et maintenir des représentations qui guident le comportement non seulement en réaction aux signaux environnementaux mais aussi en accord avec les buts internes. Cette thèse porte sur deux composantes des fonctions exécutives : le contrôle motivationnel qui recouvre l'évaluation et la représentation des conséquences liées aux actions et le contrôle cognitif qui rend compte de la sélection de l'action.

La théorie du modèle « en cascade » explique comment l'architecture fonctionnelle du contrôle cognitif intègre une dimension temporelle qui lui permet de dépasser la contrainte à laquelle il est soumis : ne pouvoir s'exercer que sur une tâche à la fois. En effet, le contrôle cognitif implique des régions de plus en plus antérieures du cortex préfrontal latéral selon que les informations nécessaires à la sélection sont portées par le stimulus (cortex préfrontal latéral postérieur), relatives à un épisode comportemental (cortex préfrontal latéral antérieur) ou à l'enchaînement d'épisodes comportementaux (cortex frontopolaire).

Cette théorie rend bien compte du niveau de contrôle requis pour qu'une action puisse être sélectionnée, mais pour qu'il y ait engagement de ce niveau de contrôle, il faut aussi prendre en compte l'aspect motivationnel de cette action. Nous avons donc étudié au moyen de l'IRMf l'architecture fonctionnelle et les mécanismes qui permettent d'intégrer le contrôle cognitif et le contrôle motivationnel dans le cortex préfrontal chez l'homme aux différents niveaux d'intégration temporelle.

Dans une première expérience, nous avons montré que le contrôle motivationnel rend compte des propriétés temporelles de l'enjeu lié à une action par une dissociation selon un axe antéropostérieur du cortex préfrontal médian, parallèle à celle du contrôle exécutif dans le cortex préfrontal latéral. Ainsi, la motivation épisodique et la motivation contextuelle sont représentées respectivement par des activations du cortex cingulaire antérieur et de l'aire pré-motrice supplémentaire qui modulent l'activité des aires latérales impliquées dans le niveau de contrôle correspondant.

Dans une seconde expérience, nous avons étudié le mécanisme cérébral qui permet à l'homme de surseoir à l'exécution d'une action dirigée vers un but pendant qu'il poursuit temporairement un autre but. Nous avons montré que le réseau bilatéral d'activations préfrontales médiales et latérales impliqué

dans l'exécution d'une seule tâche se réorganise en séparant les représentations associées à chacune des deux tâches sur chacun des deux hémisphères. Chaque tâche est alors représentée par des activations unilatérales médiales pour la récompense espérée et prémotrices pour les associations sensorimotrices. L'activité du frontopolaire caractéristique de l'enchâssement d'épisodes comportementaux, en accord avec les prédictions d'un modèle théorique, dépend de la combinaison des récompenses des deux tâches. Nos résultats suggèrent que la dissociation hémisphérique permet la co-existence des représentations de deux tâches tout en minimisant les interférences qui pourraient en découler. Ce mécanisme propose une base sur laquelle peuvent se construire les capacités de planification de l'être humain, mais rend aussi compte de l'impossibilité pour un sujet humain de s'investir dans plus de deux tâches cognitives en même temps.

Bibliographie

- [Alexander 86] G E Alexander, M R DeLong & P L Strick. *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. Annual review of neuroscience, vol. 9, pages 357–381, 1986.
- [Azuar 09] C Azuar, P Reyes, E Volle, S Kinkingnehun, E Bravo, R Kouneiher, B Dubois, E Koechlin & R A Levy. *Architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex : A lesion behavior mapping study in patients with prefrontal lesions*. In Society for Neuroscience 39th Annual Meeting, Neuroscience 2009, 2009.
- [Baddeley 74] Alan D. Baddeley & D. Hich. *Working Memory*. In G H Bower, editeur, The psychology of Learning and Motivation Vol. 8, pages 47–90. London Accademic Press, 1974.
- [Baddeley 00] A Baddeley. *The episodic buffer : a new component of working memory ?* Trends in cognitive sciences, vol. 4, no. 11, pages 417–423, 2000.
- [Badre 07] David Badre & Mark D’Esposito. *Functional magnetic resonance imaging evidence for a hierarchical organization of the prefrontal cortex*. Journal of cognitive neuroscience, vol. 19, no. 12, pages 2082–2099, 2007.
- [Barbas 89] H Barbas & D N Pandya. *Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey*. The Journal of Comparative Neurology, vol. 286, no. 3, pages 353–375, 1989.
- [Barbas 00] H Barbas. *Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices*. Brain Research Bulletin, vol. 52, no. 5, pages 319–330, 2000.

- [Barch 00] D M Barch, T S Braver, F W Sabb & D C Noll. *Anterior cingulate and the monitoring of response conflict : evidence from an fMRI study of overt verb generation*. Journal of cognitive neuroscience, vol. 12, no. 2, pages 298–309, 2000.
- [Barch 01] D M Barch, T S Braver, E Akbudak, T Conturo, J Ollinger & A Snyder. *Anterior cingulate cortex and response conflict : effects of response modality and processing domain*. Cerebral cortex (New York, NY : 1991), vol. 11, no. 9, pages 837–848, 2001.
- [Bayless 06] Sarah J Bayless, William C Gaetz, Douglas O Cheyne & Margot J Taylor. *Spatiotemporal analysis of feedback processing during a card sorting task using spatially filtered MEG*. Neuroscience letters, vol. 410, no. 1, pages 31–36, 2006.
- [Bechara 00a] A Bechara, H Damasio & A R Damasio. *Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex*. Cerebral Cortex, no. 10, pages 295–307, 2000.
- [Bechara 00b] A Bechara, D Tranel & H Damasio. *Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions*. Brain, vol. 123, no. 11, pages 189–202, 2000.
- [Beck 03] Robert C. Beck. *Motivation : Theories and principles*. Prentice Hall, Upper Saddle River, N.J., 2003.
- [Beckmann 09] Matthias Beckmann, Heidi Johansen-Berg & Matthew F S Rushworth. *Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization*. Journal of Neuroscience, vol. 29, no. 4, pages 1175–1190, 2009.
- [Behrens 07] Timothy E J Behrens, Mark W Woolrich, Mark E Walton & Matthew F S Rushworth. *Learning the value of information in an uncertain world*. Nature Neuroscience, vol. 10, no. 9, pages 1214–1221, 2007.
- [Boorman 09] Erie D Boorman, Timothy E J Behrens, Mark W Woolrich & Matthew F S Rushworth. *How green is the grass on the other side ? Frontopolar cortex and the evidence in favor of alternative courses of action*. Neuron, vol. 62, no. 5, pages 733–743, 2009.

- [Boorman 11] Erie D Boorman, Timothy E Behrens & Matthew F Rushworth. *Counterfactual Choice and Learning in a Neural Network Centered on Human Lateral Frontopolar Cortex*. PLoS Biology, vol. 9, no. 6, page e1001093, 2011.
- [Botvinick 99] M Botvinick, L E Nystrom, K Fissell, C S Carter & J D Cohen. *Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex*. Nature, vol. 402, no. 6758, pages 179–181, 1999.
- [Botvinick 01] M M Botvinick, T S Braver, D M Barch, C S Carter & J D Cohen. *Conflict monitoring and cognitive control*. Psychological review, vol. 108, no. 3, pages 624–652, 2001.
- [Botvinick 04] Matthew M Botvinick, Jonathan D Cohen & Cameron S Carter. *Conflict monitoring and anterior cingulate cortex : an update*. Trends in cognitive sciences, vol. 8, no. 12, pages 539–546, 2004.
- [Botvinick 07] Matthew M Botvinick. *Conflict monitoring and decision making : reconciling two perspectives on anterior cingulate function*. Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, vol. 7, no. 4, pages 356–366, 2007.
- [Brainard 97] D H Brainard. *The Psychophysics Toolbox*. Spatial Vision, vol. 10, pages 443–446, 1997.
- [Braver 01] T S Braver, D M Barch, J R Gray, D L Molfese & A Snyder. *Anterior cingulate cortex and response conflict : effects of frequency, inhibition and errors*. Cerebral cortex (New York, NY : 1991), vol. 11, no. 9, pages 825–836, 2001.
- [Braver 02] Todd S Braver & Susan R Bongiolatti. *The Role of Frontopolar Cortex in Subgoal Processing during Working Memory*. NeuroImage, vol. 15, no. 3, pages 523–536, 2002.
- [Brodmann 09] Korbinian Brodmann. *Vergleichende lokalisationslehre der grosshirnrinde in ihren prinzipien dargestellt auf grund des zellenbaues*. Leipzig : Johann Ambrosius Barth Verlag, 1909.

- [Brown 05] Joshua W Brown & Todd S Braver. *Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex*. Science, vol. 307, no. 5712, pages 1118–1121, 2005.
- [Bunge 02] Silvia A Bunge, Eliot Hazeltine, Michael D Scanlon, Allyson C Rosen & J D E Gabrieli. *Dissociable contributions of prefrontal and parietal cortices to response selection*. NeuroImage, vol. 17, no. 3, pages 1562–1571, 2002.
- [Bunge 05] S A Bunge. *Neural Circuitry Underlying Rule Use in Humans and Nonhuman Primates*. Journal of Neuroscience, vol. 25, no. 45, pages 10347–10350, 2005.
- [Burgess 00] P W Burgess, E Veitch, A de Lacy Costello & T Shallice. *The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking*. Neuropsychologia, vol. 38, no. 6, pages 848–863, 2000.
- [Burgess 01] PW Burgess & A Quayle. *Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography*. Neuropsychologia, 2001.
- [Burgess 05] Paul W Burgess, Jon S Simons, Iroise Dumontheil & Sam J Gilbert. *The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function*. In John Duncan, Louise H Phillips & Peter McLeod, editors, Measuring the Mind : Speed, Control, and Age, pages 217–248. Oxford University Press, USA, 2005.
- [Burgess 07] P W Burgess, S J Gilbert & I Dumontheil. *Function and localization within rostral prefrontal cortex (area 10)*. Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences, vol. 362, no. 1481, pages 887–899, 2007.
- [Bush 00] G Bush, P Luu & MI Posner. *Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex*. Trends in cognitive sciences, vol. 4, no. 6, pages 215–222, 2000.
- [Bush 02] George Bush, Brent A Vogt, Jennifer Holmes, Anders M Dale, Douglas Greve, Michael A Jenike & Bruce R Rosen. *Dorsal anterior cingulate cortex : a role in reward-based decision making*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 99, no. 1, pages 523–528, 2002.

- [Carmichael 96] S T Carmichael & J L Price. *Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys*. The Journal of comparative neurology, vol. 371, no. 2, pages 179–207, 1996.
- [Carter 98] C S Carter, T S Braver, D M Barch, M M Botvinick, D Noll & J D Cohen. *Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance*. Science, vol. 280, no. 5364, pages 747–749, 1998.
- [Carter 00] C S Carter, A M Macdonald, M Botvinick, L L Ross, V A Stenger, D Noll & J D Cohen. *Parsing executive processes : strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 97, no. 4, pages 1944–1948, 2000.
- [Christoff 01] Kalina Christoff, Vivek Prabhakaran, Jennifer Dorfman, Zuo Zhao, James K Kroger, Keith J Holyoak & John D E Gabrieli. *Rostrolateral Prefrontal Cortex Involvement in Relational Integration during Reasoning*. NeuroImage, vol. 14, no. 5, pages 1136–1149, 2001.
- [Courtney 04] Susan M Courtney. *Attention and cognitive control as emergent properties of information representation in working memory*. Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, vol. 4, no. 4, pages 501–516, 2004.
- [Cummings 95] J L Cummings. *Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits*. Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 769, pages 1–13, 1995.
- [Davis 05] Karen D Davis, Keri S Taylor, William D Hutchison, Jonathan O Dostrovsky, Mary P McAndrews, Erich O Richter & Andres M Lozano. *Human anterior cingulate cortex neurons encode cognitive and emotional demands*. Journal of Neuroscience, vol. 25, no. 37, pages 8402–8406, 2005.
- [Daw 06] Nathaniel D Daw & Kenji Doya. *The computational neurobiology of learning and reward*. Current opinion in neurobiology, vol. 16, no. 2, pages 199–204, 2006.
- [Debener 05] Stefan Debener, Markus Ullsperger, Markus Siegel, Katja Fiehler, D Yves von Cramon & Andreas K Engel.

- Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring.* Journal of Neuroscience, vol. 25, no. 50, pages 11730–11737, 2005.
- [Deecke 78] L Deecke. *Dissociations between performance (time of movement onset) and slow potentials (Bereitschaftspotential and CNV).* Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement, no. 34, pages 225–229, 1978.
- [Desimone 95] R Desimone & J Duncan. *Neural mechanisms of selective visual attention.* Annual review of neuroscience, vol. 18, pages 193–222, 1995.
- [Dreher 03] Jean-Claude Dreher & Jordan Grafman. *Dissociating the roles of the rostral anterior cingulate and the lateral prefrontal cortices in performing two tasks simultaneously or successively.* Cerebral cortex (New York, NY : 1991), vol. 13, no. 4, pages 329–339, 2003.
- [Dreher 08] Jean-Claude Dreher, Etienne Koechlin, Michael Tierney & Jordan Grafman. *Damage to the fronto-polar cortex is associated with impaired multitasking.* PloS one, vol. 3, no. 9, page e3227, 2008.
- [Egner 07] Tobias Egner. *Congruency sequence effects and cognitive control.* Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, vol. 7, no. 4, pages 380–390, 2007.
- [Falkenstein 91] M Falkenstein, J Hohnsbein, J Hoormann & L Blanke. *Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks.* Electroencephalography and clinical neurophysiology, vol. 78, no. 6, pages 447–455, 1991.
- [Falkenstein 00] M Falkenstein, J Hoormann, S Christ & J Hohnsbein. *ERP components on reaction errors and their functional significance : a tutorial.* Biological psychology, vol. 51, no. 2-3, pages 87–107, 2000.
- [Fried 91] I Fried, A Katz, G McCarthy, K J Sass, P Williamson, S S Spencer & D D Spencer. *Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation.* The Journal of neuroscience : the official

- journal of the Society for Neuroscience, vol. 11, no. 11, pages 3656–3666, 1991.
- [Frith 91] C D Frith, K Friston, P F Liddle & R S Frackowiak. *Willed action and the prefrontal cortex in man : a study with PET*. Proceedings. Biological sciences / The Royal Society, vol. 244, no. 1311, pages 241–246, 1991.
- [Fuster 71] J M Fuster & G E Alexander. *Neuron activity related to short-term memory*. Science, vol. 173, no. 997, pages 652–654, 1971.
- [Fuster 73] J M Fuster. *Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance : neuronal correlates of transient memory*. Journal of Neurophysiology, vol. 36, no. 1, pages 61–78, 1973.
- [Fuster 01] J M Fuster. *The prefrontal cortex—an update : time is of the essence*. Neuron, vol. 30, no. 2, pages 319–333, 2001.
- [Gehring 93] WJ Gehring, B Goss & MGH Coles. *A neural system for error detection and compensation*. Psychological Science, 1993.
- [Gehring 00] W J Gehring & R T Knight. *Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring*. Nature Neuroscience, vol. 3, no. 5, pages 516–520, 2000.
- [Gehring 01] W J Gehring & D E Fencsik. *Functions of the medial frontal cortex in the processing of conflict and errors*. Journal of Neuroscience, vol. 21, no. 23, pages 9430–9437, 2001.
- [Gehring 02] William J Gehring & Adrian R Willoughby. *The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses*. Science, vol. 295, no. 5563, pages 2279–2282, 2002.
- [Gemba 86] H Gemba, K Sasaki & V B Brooks. *'Error' potentials in limbic cortex (anterior cingulate area 24) of monkeys during motor learning*. Neuroscience letters, vol. 70, no. 2, pages 223–227, 1986.
- [Gilbert 08] Sam J Gilbert & Paul W Burgess. *Executive function*. Current biology : CB, vol. 18, no. 3, pages R110–4, 2008.

- [Goldman-Rakic 88] P S Goldman-Rakic. *Topography of cognition : parallel distributed networks in primate association cortex*. Annual review of neuroscience, vol. 11, pages 137–156, 1988.
- [Goldman-Rakic 96] P S Goldman-Rakic. *Regional and cellular fractionation of working memory*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 93, no. 24, pages 13473–13480, 1996.
- [Grafman 02] Jordan Grafman. *The structured event complex and the human prerontal cortex*. In Donald T Stuss & Robert T Knight, editeurs, Principles of Frontal Lobes Function, pages 292–310. Oxford University Press, 2002.
- [Holroyd 02] Clay B Holroyd & Michael G H Coles. *The neural basis of human error processing : reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity*. Psychological review, vol. 109, no. 4, pages 679–709, 2002.
- [Hornak 96] J Hornak, E T Rolls & Wade D. *Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage*. Neuropsychologia, vol. 4, no. 34, pages 267–61, 1996.
- [Hornak 00] J Hornak, J Bramham, E T Rolls, R G Morris, J O’Doherty, P R Bullock & C E Polkey. *Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices*. Brain, no. 126, pages 1691–712, 2000.
- [Ito 03] Shigehiko Ito, Veit Stuphorn, Joshua W Brown & Jeffrey D Schall. *Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding*. Science, vol. 302, no. 5642, pages 120–122, 2003.
- [Jacobsen 36] C.F. Jacobsen. *Studies of Cerebral Function in Primates*. In Williamns & Wilkins, editeurs, The functions of the Frontal Associations Areas in Monkeys Vol. 13, pages 1–60. Baltimore, 1936.
- [Johansen-Berg 04] H Johansen-Berg, T E J Behrens, M D Robson, I Drobnjak, M F S Rushworth, J M Brady, S M Smith, D J Higham & P M Matthews. *Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex*. Proceedings of the National

- Academy of Sciences of the United States of America, vol. 101, no. 36, pages 13335–13340, 2004.
- [Kennerley 06] Steven W Kennerley, Mark E Walton, Timothy E J Behrens, Mark J Buckley & Matthew F S Rushworth. *Optimal decision making and the anterior cingulate cortex*. Nature Neuroscience, vol. 9, no. 7, pages 940–947, 2006.
- [Kerns 04] John G Kerns, Jonathan D Cohen, Angus W MacDonald, Raymond Y Cho, V Andrew Stenger & Cameron S Carter. *Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control*. Science, vol. 303, no. 5660, pages 1023–1026, 2004.
- [Kerns 06] John G Kerns. *Anterior cingulate and prefrontal cortex activity in an FMRI study of trial-to-trial adjustments on the Simon task*. NeuroImage, vol. 33, no. 1, pages 399–405, 2006.
- [Kippling 01] Rudyard C. Kippling. Kim. MacMillan & Co, 1901.
- [Knutson 00] B Knutson, A Westdorp, E Kaiser & D Hommer. *FMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task*. NeuroImage, vol. 12, no. 1, pages 20–27, 2000.
- [Knutson 05] Brian Knutson & R Alison Adcock. *Remembrance of rewards past*. Neuron, vol. 45, no. 3, pages 331–332, 2005.
- [Koechlin 99] E Koechlin, G Basso, P Pietrini, S Panzer & J Grafman. *The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition*. Nature, vol. 399, no. 6732, pages 148–151, 1999.
- [Koechlin 00] E Koechlin, G Corrado, P Pietrini & J Grafman. *Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 97, no. 13, pages 7651–7656, 2000.
- [Koechlin 02] Etienne Koechlin, Adrian Danek, Yves Burnod & Jordan Grafman. *Medial prefrontal and subcortical mechanisms underlying the acquisition of motor and cognitive action sequences in humans*. Neuron, vol. 35, no. 2, pages 371–381, 2002.

- [Koechlin 03] Etienne Koechlin, Chrystèle Ody & Frédérique Kouneiher. *The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex*. Science, vol. 302, no. 5648, pages 1181–1185, 2003.
- [Koechlin 07a] Etienne Koechlin & Alexandre Hyafil. *Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making*. Science, vol. 318, no. 5850, pages 594–598, 2007.
- [Koechlin 07b] Etienne Koechlin & Christopher Summerfield. *An information theoretical approach to prefrontal executive function*. Trends in cognitive sciences, vol. 11, no. 6, pages 229–235, 2007.
- [Koski 00] L Koski & T Paus. *Functional connectivity of the anterior cingulate cortex within the human frontal lobe : a brain-mapping meta-analysis*. Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Expérimentation cérébrale, vol. 133, no. 1, pages 55–65, 2000.
- [Kouneiher 09] F Kouneiher, S Charron & E Koechlin. *Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex*. Nature Neuroscience, vol. 12, no. 7, pages 939–945, 2009.
- [Kriegeskorte 09] Nikolaus Kriegeskorte, W Kyle Simmons, Patrick S F Bellgowan & Chris I Baker. *Circular analysis in systems neuroscience : the dangers of double dipping*. Nature Neuroscience, vol. 12, no. 5, pages 535–540, 2009.
- [Kurata 88a] K Kurata & S P Wise. *Premotor and supplementary motor cortex in rhesus monkeys : neuronal activity during externally- and internally-instructed motor tasks*. Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Expérimentation cérébrale, vol. 72, no. 2, pages 237–248, 1988.
- [Kurata 88b] K Kurata & S P Wise. *Premotor cortex of rhesus monkeys : set-related activity during two conditional motor tasks*. Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Expérimentation cérébrale, vol. 69, no. 2, pages 327–343, 1988.
- [Kwan 00] C L Kwan, A P Crawley, D J Mikulis & K D Davis. *An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cu-*

- taneous heat and cold stimuli.* Pain, vol. 85, no. 3, pages 359–374, 2000.
- [Lau 04] H C Lau, R D Rogers, N Ramnani & R E Passingham. *Willed action and attention to the selection of action.* NeuroImage, vol. 21, no. 4, pages 1407–1415, 2004.
- [Lepage 00] M Lepage, O Ghaffar, L Nyberg & E Tulving. *Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 97, no. 1, pages 506–511, 2000.
- [Levy 06] R Levy & B Dubois. *apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits.* Cerebral Cortex, no. 16, pages 916–28, 2006.
- [Lhermite 86] F Lhermite. *Human autonomy and the frontal lobes.* Annals of Neurology, no. 19, pages 335–43, 1986.
- [Luria 66] A R Luria. Higher cortical functions in man. Basic Books, New York, 1966.
- [Lux 04] S Lux, J C Marshall, A Ritzl, P H Weiss, U Pietrzyk, N J Shah, K Zilles & G R Fink. *A functional magnetic resonance imaging study of local/global processing with stimulus presentation in the peripheral visual hemifields.* Neuroscience, vol. 124, no. 1, pages 113–120, 2004.
- [Maldjian 03] Joseph A Maldjian, Paul J Laurienti, Robert A Kraft & Jonathan H Burdette. *An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets.* NeuroImage, vol. 19, no. 3, pages 1233–1239, 2003.
- [Mars 05] Rogier B Mars, Michael G H Coles, Meike J Grol, Clay B Holroyd, Sander Nieuwenhuis, Wouter Hulstijn & Ivan Toni. *Neural dynamics of error processing in medial frontal cortex.* NeuroImage, vol. 28, no. 4, pages 1007–1013, 2005.
- [Matsumoto 03] Kenji Matsumoto, Wataru Suzuki & Keiji Tanaka. *Neuronal correlates of goal-based motor selection in the prefrontal cortex.* Science, vol. 301, no. 5630, pages 229–232, 2003.
- [Medalla 09] Maria Medalla & Helen Barbas. *Synapses with inhibitory neurons differentiate anterior cingulate from dor-*

- solateral prefrontal pathways associated with cognitive control*. Neuron, vol. 61, no. 4, pages 609–620, 2009.
- [Medalla 10] Maria Medalla & Helen Barbas. *Anterior cingulate synapses in prefrontal areas 10 and 46 suggest differential influence in cognitive control*. Journal of Neuroscience, vol. 30, no. 48, pages 16068–16081, December 2010.
- [Mesulam 02] M. Marsel Mesulam. *The human Frontal Lobes : Transcending the Default Mode through Contingent Encoding*. In Donald T Stuss & Robert T Knight, editors, Principles of Frontal Lobes Function, pages 31–50. Oxford University Press, 2002.
- [Meunier 97] M Meunier, J Bachevalier & M Mishkin. *Effects of orbital frontal and anterior cingulate lesions on object and spatial memory in rhesus monkeys*. Neuropsychologia, vol. 35, no. 7, pages 999–1015, 1997.
- [Miller 01] E K Miller & J D Cohen. *An integrative theory of prefrontal cortex function*. Annual review of neuroscience, vol. 24, pages 167–202, 2001.
- [Miltner 97] WHR Miltner & CH Braun. *Event-related brain potentials following incorrect feedback in a time-estimation task : Evidence for a “generic” neural system for error detection*. Journal of Cognitive Neuroscience, 1997.
- [Miltner 03] Wolfgang H R Miltner, Ulrike Lemke, Thomas Weiss, Clay Holroyd, Marten K Scheffers & Michael G H Coles. *Implementation of error-processing in the human anterior cingulate cortex : a source analysis of the magnetic equivalent of the error-related negativity*. Biological psychology, vol. 64, no. 1-2, pages 157–166, 2003.
- [Nachev 05] Parashkev Nachev, Geraint Rees, Andrew Parton, Christopher Kennard & Masud Husain. *Volition and conflict in human medial frontal cortex*. Current biology : CB, vol. 15, no. 2, pages 122–128, 2005.
- [Nakamura 05] Kae Nakamura, Matthew R Roesch & Carl R Olson. *Neuronal activity in macaque SEF and ACC during performance of tasks involving conflict*. Journal of Neurophysiology, vol. 93, no. 2, pages 884–908, 2005.
- [Nieuwenhuis 01] S Nieuwenhuis, K R Ridderinkhof, J Blom, G P Band & A Kok. *Error-related brain potentials are differentially*

- related to awareness of response errors : evidence from an antisaccade task.* Psychophysiology, vol. 38, no. 5, pages 752–760, 2001.
- [Nieuwenhuis 07] Sander Nieuwenhuis, Tanja Sophie Schweizer, Rogier B Mars, Matthew M Botvinick & Greg Hajcak. *Error-likelihood prediction in the medial frontal cortex : a critical evaluation.* Cerebral cortex (New York, NY : 1991), vol. 17, no. 7, pages 1570–1581, 2007.
- [Niki 79] A Niki, H Niki & I Miwa. *Effect of anomers of D-mannose on insulin release from perfused rat pancreas.* Endocrinology, vol. 105, no. 5, pages 1051–1054, 1979.
- [Norman 86] Donald A. Norman & Tim Shallice. *Attention to Action : willed and automatic control of behaviour.* In R. J. Davidson & G. E. Schwartz and, editeurs, Consciousness and Self-regulation. Advances in Research and Theory Vol. 4, pages 1–18. Plenum, New York, 1986.
- [O’Doherty 02] John P O’Doherty, Ralf Deichmann, Hugo D Critchley & Raymond J Dolan. *Neural responses during anticipation of a primary taste reward.* Neuron, vol. 33, no. 5, pages 815–826, 2002.
- [Okuda 98] J Okuda, T Fujii, A Yamadori, R Kawashima, T Tsukiura, R Fukatsu, K Suzuki, M Ito & H Fukuda. *Participation of the prefrontal cortices in prospective memory : evidence from a PET study in humans.* Neuroscience letters, vol. 253, no. 2, pages 127–130, 1998.
- [Owen 96] A M Owen, A C Evans & M Petrides. *Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex : a positron emission tomography study.* Cerebral cortex (New York, NY : 1991), vol. 6, no. 1, pages 31–38, 1996.
- [Pardo 90] J V Pardo, P J Pardo, K W Janer & M E Raichle. *The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 87, no. 1, pages 256–259, 1990.
- [Pashler 02] H Pashler. *Task Switching and Multitask Performance.* In S Monsell & J Driver, editeurs, Attention and Per-

- formance XVIII : Control of mental processes, pages 277–307. MIT Press, 2002.
- [Passingham 96] R E Passingham. *Attention to action*. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences, vol. 351, no. 1346, pages 1473–1479, 1996.
- [Paus 93] T Paus, M Petrides, A C Evans & E Meyer. *Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses : a positron emission tomography study*. Journal of Neurophysiology, vol. 70, no. 2, pages 453–469, 1993.
- [Paus 99] T Paus, A Zijdenbos, K Worsley, D L Collins, J Blumenthal, J N Giedd, J L Rapoport & A C Evans. *Structural maturation of neural pathways in children and adolescents : in vivo study*. Science, vol. 283, no. 5409, pages 1908–1911, 1999.
- [Paus 01] T Paus. *Primate anterior cingulate cortex : where motor control, drive and cognition interface*. Nature reviews Neuroscience, vol. 2, no. 6, pages 417–424, 2001.
- [Pelli 97] D G Pelli. *The VideoToolbox software for visual psychophysics : Transforming numbers into movies*. Spatial Vision, vol. 10, pages 437–442, 1997.
- [Petersen 88] S E Petersen, P T Fox, M I Posner, M Mintun & M E Raichle. *Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing*. Nature, vol. 331, no. 6157, pages 585–589, 1988.
- [Petit 98] L Petit, S M Courtney, L G Ungerleider & J V Haxby. *Sustained activity in the medial wall during working memory delays*. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, vol. 18, no. 22, pages 9429–9437, 1998.
- [Petrides 93] M Petrides, B Alivisatos, A C Evans & E Meyer. *Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 90, no. 3, pages 873–877, 1993.
- [Petrides 94] M Petrides. *Frontal lobes and behaviour*. Current opinion in neurobiology, vol. 4, no. 2, pages 207–211, 1994.

- [Petrides 02] Michael Petrides & Deepak N. Pandya. *Association Pathways of the Prefrontal Cortex and Functional Observations*. In Donald T Stuss & Robert T Knight, editors, *Principles of Frontal Lobes Function*, pages 31–50. Oxford University Press, 2002.
- [Petrides 05] Michael Petrides. *Lateral prefrontal cortex : architectonic and functional organization*. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences, vol. 360, no. 1456, pages 781–795, 2005.
- [Picard 96] N Picard & P L Strick. *Motor areas of the medial wall : a review of their location and functional activation*. Cerebral cortex (New York, NY : 1991), vol. 6, no. 3, pages 342–353, 1996.
- [Picard 01] N Picard & P L Strick. *Imaging the premotor areas*. Current opinion in neurobiology, vol. 11, no. 6, pages 663–672, 2001.
- [Pochon 02] J B Pochon, R Levy, P Fossati, S Lehericy, J B Poline, B Pillon, D Le Bihan & B Dubois. *The neural system that bridges reward and cognition in humans : an fMRI study*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 99, no. 8, pages 5669–5674, 2002.
- [Pollmann 04] Stefan Pollmann. *Anterior prefrontal cortex contributions to attention control*. Experimental psychology, vol. 51, no. 4, pages 270–278, 2004.
- [Posner 88] M I Posner, S E Petersen, P T Fox & M E Raichle. *Localization of cognitive operations in the human brain*. Science, vol. 240, no. 4859, pages 1627–1631, 1988.
- [Quilodran 08] René Quilodran, Marie Rothé & Emmanuel Procyk. *Behavioral shifts and action valuation in the anterior cingulate cortex*. Neuron, vol. 57, no. 2, pages 314–325, 2008.
- [Rabbit 66] P M Rabbit. *Errors and error correction in choice-response tasks*. Journal of Experimental Psychology, vol. 71, pages 264–272, 1966.
- [Rainville 02] Pierre Rainville. *Brain mechanisms of pain affect and pain modulation*. Current opinion in neurobiology, vol. 12, no. 2, pages 195–204, 2002.

- [Ramnani 03] N Ramnani & R C Miall. *Instructed delay activity in the human prefrontal cortex is modulated by monetary reward expectation*. Cerebral cortex (New York, NY : 1991), vol. 13, no. 3, pages 318–327, March 2003.
- [Ramnani 04] Narender Ramnani & Adrian M Owen. *Anterior prefrontal cortex : insights into function from anatomy and neuroimaging*. Nature reviews Neuroscience, vol. 5, no. 3, pages 184–194, 2004.
- [Ridderinkhof 04] K Richard Ridderinkhof, Markus Ullsperger, Eveline A Crone & Sander Nieuwenhuis. *The role of the medial frontal cortex in cognitive control*. Science, vol. 306, no. 5695, pages 443–447, 2004.
- [Roland 80] P E Roland, B Larsen, N A Lassen & E Skinhøj. *Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man*. Journal of Neurophysiology, vol. 43, no. 1, pages 118–136, 1980.
- [Rollnik 04] Jens D Rollnik, Christine Schröder, Antoni Rodríguez-Fornells, Arthur R Kurzbuch, Jan Däuper, Jörn Möller & Thomas F Münte. *Functional lesions and human action monitoring : combining repetitive transcranial magnetic stimulation and event-related brain potentials*. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, vol. 115, no. 1, pages 145–153, 2004.
- [Rushworth 03] M F S Rushworth, K A Hadland, D Gaffan & R E Passingham. *The effect of cingulate cortex lesions on task switching and working memory*. Journal of cognitive neuroscience, vol. 15, no. 3, pages 338–353, 2003.
- [Rushworth 04] M F S Rushworth, M E Walton, S W Kennerley & D M Bannerman. *Action sets and decisions in the medial frontal cortex*. Trends in cognitive sciences, vol. 8, no. 9, pages 410–417, 2004.
- [Rushworth 08] Matthew F S Rushworth & Timothy E J Behrens. *Choice, uncertainty and value in prefrontal and cingulate cortex*. Nature Neuroscience, vol. 11, no. 4, pages 389–397, 2008.
- [Sakai 02] K Sakai, J B Rowe & R E Passingham. *Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant*

- memory*. Nature Neuroscience, vol. 5, no. 5, pages 479–484, 2002.
- [Schmidt 10] Liane Schmidt, Stefano Palminteri, Gilles Lafargue & Mathias Pessiglione. *Splitting motivation : unilateral effects of subliminal incentives*. Psychological Science, vol. 21, no. 7, pages 977–983, July 2010.
- [Schultz 97] W Schultz, P Dayan & P R Montague. *A neural substrate of prediction and reward*. Science, vol. 275, no. 5306, pages 1593–1599, 1997.
- [Semendeferi 01] K Semendeferi, E Armstrong, A Schleicher, K Zilles & G W Van Hoesen. *Prefrontal cortex in humans and apes : a comparative study of area 10*. American journal of physical anthropology, vol. 114, no. 3, pages 224–241, 2001.
- [Semendeferi 02] K Semendeferi, A Lu, N Schenker & H Damasio. *Humans and great apes share a large frontal cortex*. Nature Neuroscience, vol. 5, no. 3, pages 272–276, 2002.
- [Sewards 02] Terence V Swards & Mark A Swards. *The medial pain system : neural representations of the motivational aspect of pain*. Brain Research Bulletin, vol. 59, no. 3, pages 163–180, 2002.
- [Shallice 82] T Shallice. *Specific impairments of planning*. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences, vol. 298, no. 1089, pages 199–209, 1982.
- [Shallice 91] T Shallice & P W Burgess. *Deficit in strategy application following frontal lobes*. Brain, no. 114, pages 727–41, 1991.
- [Shallice 96] T Shallice & P W Burgess. *The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour*. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., no. 351, pages 1405–12, 1996.
- [Shima 91] K Shima, K Aya, H Mushiake, M Inase, H Aizawa & J Tanji. *Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements*. Journal of Neurophysiology, vol. 65, no. 2, pages 188–202, 1991.

- [Shima 98] K Shima & J Tanji. *Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward*. Science, vol. 282, no. 5392, pages 1335–1338, 1998.
- [Sigman 05] Mariano Sigman & Stanislas Dehaene. *Parsing a cognitive task : a characterization of the mind’s bottleneck*. PLoS Biology, vol. 3, no. 2, page e37, 2005.
- [Sigman 08] Mariano Sigman & Stanislas Dehaene. *Brain mechanisms of serial and parallel processing during dual-task performance*. Journal of Neuroscience, vol. 28, no. 30, pages 7585–7598, 2008.
- [Stephan 03] Klaas E Stephan, John C Marshall, Karl J Friston, James B Rowe, Afra Ritzl, Karl Zilles & Gereon R Fink. *Lateralized cognitive processes and lateralized task control in the human brain*. Science, vol. 301, no. 5631, pages 384–386, July 2003.
- [Summerfield 09] Christopher Summerfield & Etienne Koechlin. *Decision-Making and Prefrontal Executive Function*. In Michael S Gazzaniga, editeur, The cognitive neurosciences. The MIT Press, 2009.
- [Swick 02] Diane Swick, Turken & U. *Dissociation between conflict detection and error monitoring in the human anterior cingulate cortex*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 99, no. 25, pages 16354–16359, 2002.
- [Tulving 04] E Tulving. *[Episodic memory : from mind to brain]*. Revue neurologique, vol. 160, no. 4 Pt 2, pages S9–23, 2004.
- [Ullsperger 01] M Ullsperger & D Y von Cramon. *Subprocesses of performance monitoring : a dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs*. NeuroImage, vol. 14, no. 6, pages 1387–1401, 2001.
- [Vogt 03] Brent A Vogt & Leslie Vogt. *Cytology of human dorsal midcingulate and supplementary motor cortices*. Journal of chemical neuroanatomy, vol. 26, no. 4, pages 301–309, 2003.

- [Vogt 05] Brent A Vogt. *Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus*. Nature reviews Neuroscience, vol. 6, no. 7, pages 533–544, 2005.
- [Vogt 06] Brent A Vogt, Leslie Vogt & Steven Laureys. *Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas*. NeuroImage, vol. 29, no. 2, pages 452–466, 2006.
- [Walton 02] Mark E Walton, David M Bannerman & Matthew F S Rushworth. *The role of rat medial frontal cortex in effort-based decision making*. Journal of Neuroscience, vol. 22, no. 24, pages 10996–11003, 2002.
- [Walton 04] Mark E Walton, Joseph T Devlin & Matthew F S Rushworth. *Interactions between decision making and performance monitoring within prefrontal cortex*. Nature Neuroscience, vol. 7, no. 11, pages 1259–1265, 2004.
- [Walton 07] Mark E Walton & Rogier B Mars. *Probing human and monkey anterior cingulate cortex in variable environments*. Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, vol. 7, no. 4, pages 413–422, 2007.
- [Williams 04] Ziv M Williams, George Bush, Scott L Rauch, G Rees Cosgrove & Emad N Eskandar. *Human anterior cingulate neurons and the integration of monetary reward with motor responses*. Nature Neuroscience, vol. 7, no. 12, pages 1370–1375, 2004.
- [Yeung 04] Nick Yeung, Matthew M Botvinick & Jonathan D Cohen. *The Neural Basis of Error Detection : Conflict Monitoring and the Error-Related Negativity*. Psychological review, vol. 111, no. 4, pages 931–959, 2004.
- [Yoshida 06] Wako Yoshida & Shin Ishii. *Resolution of uncertainty in prefrontal cortex*. Neuron, vol. 50, no. 5, pages 781–789, 2006.

Cinquième partie

Annexes : articles.

Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex

Frédérique Kounieher, Sylvain Charron & Etienne Koechlin

The prefrontal cortex (PFC) subserves cognitive control, that is, the ability to select thoughts or actions in relation to internal goals. Little is known, however, about how the PFC combines motivation and the selection processes underlying cognitive control. We used functional magnetic resonance imaging in humans and found that the medial and lateral PFC have a parallel hierarchical organization from posterior to anterior regions for motivating and selecting behaviors, respectively. Moreover, using functional connectivity analyses, we found that functional interactions in this parallel system from medial to lateral PFC regions convey motivational incentives on the basis of rewards/penalties regulating the differential engagement of lateral PFC regions in top-down selection. Our results indicate that motivation is a dissociable function, reveal how the PFC integrates motivation and cognitive control in the service of decision-making, and have major implications for current theories of prefrontal executive function.

The PFC subserves the ability to select and motivate thoughts or actions in relation to internal goals. More specifically, the lateral prefrontal cortex (LPC) is involved in what is usually termed cognitive control¹ by forming a hierarchy of top-down selection processes from posterior to anterior regions for selecting appropriate behaviors^{2–5}. Converging evidence suggests that this hierarchy is functionally organized according to the temporal structure of events involved in action selection, which defines the crucial levels of cognitive control⁴. Thus, posterior LPC regions subserve transient control⁶ by selecting sensorimotor associations for immediate action according to the information conveyed by concomitant contextual signals (a process referred to as contextual control)³. In contrast, middle LPC regions subserve sustained control over behavioral episodes⁶ by adjusting selection in posterior LPC regions according to the information conveyed by temporally remote events (a process referred to as episodic control)³. In addition to this lateral LPC hierarchy of control processes, the medial frontal cortex (MFC) is more specifically involved in motivating behaviors by monitoring motivationally salient events such as errors, conflict situations, rewards and penalties^{7–9}. Little is known, however, about how motivation and cognitive control are integrated together: that is, how the MFC and LPC interact in the service of optimal decision-making.

To clarify this issue, we hypothesized that motivational processes in the MFC energize the cascade of top-down control processes in the LPC through lateral interactions between MFC and LPC regions^{10–12}. Thus, consistent with the pattern of anatomical connections linking MFC and LPC regions^{13–15}, we reasoned that the organization of motivation in the MFC parallels the posterior-anterior architecture of cognitive control in the LPC; posterior MFC regions (typically the pre-supplementary motor area, pre-SMA) are assumed to subserve contextual

motivation by modulating the engagement of post-LPC regions implementing contextual control, whereas middle MFC regions (typically the dorsal anterior cingulate cortex, dACC) subserve episodic motivation by modulating the engagement of mid-LPC regions implementing episodic control. Furthermore, according to previous studies (for a review, see refs. 8,9), motivational processes in MFC regions operate according to rewarding values of action sets rather than to demands of cognitive control. We therefore reasoned that contextual motivation energizes contextual control according to immediate contextual incentives signaling the rewards/penalties at stake in immediate action, whereas episodic motivation energizes episodic control according to the rewards/penalties at stake in the ongoing behavioral episode (see **Supplementary Fig. 1** online). Overall, these putative gain modulation mechanisms implementing motivation are consistent with psychological models that describe motivation as including a global energization factor that varies independently of control demands and behavior direction^{16,17}. Furthermore, the proposed functional segregation between post- and mid-MFC regions subserving contextual and episodic motivation, respectively, is consistent with previous results; the pre-SMA is preferentially involved in endogenous initiation/intention^{18–20} or inhibition^{14,21} of immediate action, possibly in relation to rewards^{22,23}, whereas the dACC is associated with behavioral adjustments in episodes following or preceding motivationally salient events (for example, errors, rewards and penalties)^{22,24–29}.

Our hypothesis first predicts that the modulation exerted by contextual and episodic motivation onto cognitive control is independent of the demands of contextual and episodic control. Second, a gain modulation mechanism, which enhances neuronal activity without altering the functional selectivity of neuronal computations underlying cognitive control, predicts that variations of contextual/episodic

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Center for Neuroimaging Research, Université Pierre et Marie Curie, Ecole Normale Supérieure, Paris, France. Correspondence should be addressed to E.K. (etienne.koechlin@upmc.fr).

Received 16 December 2008; accepted 24 March 2009; published online 7 June 2009; doi:10.1038/nn.2321

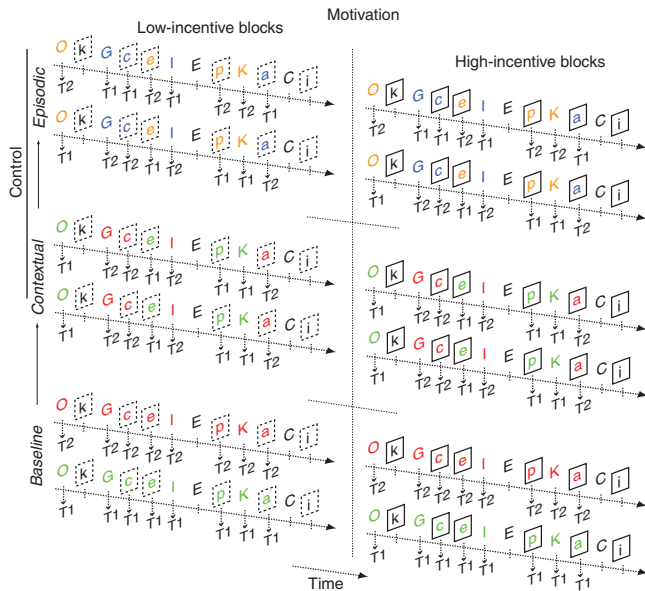


Figure 1 Behavioral protocol. Stimuli consisted of visually and successively presented letters. Series of letters were broken down into successive blocks (represented by horizontal arrows) preceded by distinctive instruction cues (not shown). The colors of the letters were contextual cues indicating the appropriate task set (T1 and T2 indicate vowel/consonant and lower/upper case discrimination tasks, respectively). Green and red were invariably associated with T1 and T2, respectively. Yellow and blue were associated with T1 or T2 according to instruction cues. Baseline blocks included either green or red cues, contextual blocks included a mixture of green and red cues (in equal proportion), and episodic blocks included a mixture of yellow and blue cues (in equal proportion). In half of the episodic blocks, yellow and blue cues were associated with T1 and T2, respectively. The converse associations were used in the remaining half of episodic blocks. In all blocks, black letters were distracters that subjects ignored by producing a fixed response (33% of trials). In each block, subjects received a monetary payoff for correct performance (or a monetary loss for errors). In half of the trials, letters were presented in frames. These additional contextual cues indicated bonus trials that were associated with an extra payoff for correct performance in these trials (or extra losses for errors). Dashed and solid frames indicated bonus trials associated with negligible and substantial extra payoffs, respectively. Blocks included either dashed or solid frames, thereby defining low- versus high-incentive blocks, respectively. See Online Methods for further details.

motivation and control demands should independently alter behavioral reaction times. Third, given that functional magnetic resonance imaging (fMRI) measures metabolic/energetic activity underlying neuronal activity rather than neuronal activity itself³⁰, we expected that the modulation exerted by contextual/episodic motivation and selection processes implementing cognitive control should have additive effects on fMRI activations recorded in the LPC. In summary, we predicted that post-MFC activations and lateral interactions between post-MFC and LPC regions would vary as a function of contextual motivation only, whereas post-LPC activations would vary as an additive function of contextual motivation and control. Similarly, mid-MFC activations and lateral interactions between mid-MFC and LPC activations would vary as a function of episodic motivation only, whereas mid-LPC activations would vary as an additive function of episodic motivation and control.

RESULTS

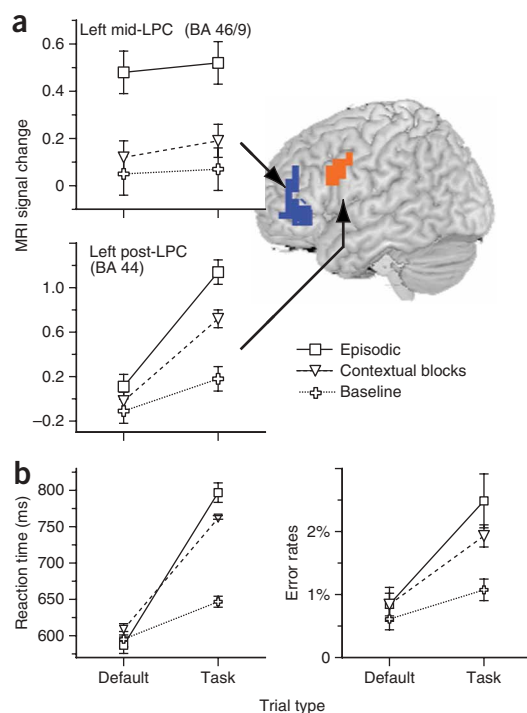
To test these predictions, we scanned 16 healthy people using fMRI while they were responding to successive visual stimuli by pressing left and right response buttons (task trials). Stimuli were randomly intermixed with task-irrelevant distracters to which participants had to respond by pressing the left button only (default trials). As previously described³, series of stimuli/distracters were broken down into successive blocks (that is, behavioral episodes preceded by distinct instruction cues) that varied the demand of contextual and episodic control (see Fig. 1 and Online Methods). On baseline blocks, subjects responded to stimuli in task trials using fixed sensorimotor associations (that is, a single task set). On contextual blocks, subjects had to additionally select the appropriate task set on every task trial according to fixed contextual cues accompanying stimulus occurrences. Thus, demand of contextual control increased from baseline to contextual blocks on task trials, but remained unchanged on default trials. Finally, in episodic blocks, subjects performed as in contextual blocks. However, associations between contextual cues and task sets were variable across episodic blocks and contingent on instruction cues preceding these blocks. Thus, demand of episodic control increased from contextual to episodic blocks irrespective of trial type, corresponding to the passing of information from instruction cues to subsequent trials for adjusting task set selection.

Cognitive control in the prefrontal cortex

Accordingly, we first conceived of our procedure as a 2×3 factorial design crossing trial type (default versus task) and block type (baseline versus contextual versus episodic) factors to identify the previously described cascade of control processes in the LPC³. Activations associated with contextual control were specified as an interaction between both factors, increasing from baseline to contextual blocks on task trials only (transient effect). In contrast, activations associated with episodic control were specified as a main effect of block type, increasing only in episodic compared with contextual blocks, irrespective of trial type (sustained effect, see Online Methods).

Consistently with previous data³, we found contextual control activations in the left post-PFC (inferior frontal gyrus, Brodmann's area 44; Fig. 2a). Analyses of variances (ANOVAs) showed that activations on default trials remained unchanged across blocks in this region ($F < 1$), but activations increased from baseline to other blocks on task trials ($F = 19.4$, $P < 0.001$; interaction of trial type \times block type, $F = 7.02$, $P = 0.003$; Fig. 2a). In contrast, we identified episodic control activations in the left mid-LPC (middle frontal gyrus, Brodmann's area 46/9; Fig. 2a). In this region, activations showed only a main effect of block type ($F = 8.9$, $P < 0.001$); activations were virtually identical on baseline and contextual blocks ($F < 1$), but significantly increased from contextual to episodic blocks ($F = 18.1$, $P < 0.001$), irrespective of trial type (main effect and interaction, both F s < 1.1 , $P > 0.31$). No other frontal regions, including MFC regions, showed activations associated with contextual and/or episodic control (see **Supplementary Data** online).

Effective connectivity analyses³¹ further confirmed that episodic control was exerted through top-down interactions from mid- to post-LPC regions (see below). Consistent with such top-down interactions integrating episodic information into contextual control, left post-LPC activations increased on task trials in episodic compared with contextual blocks ($F = 11.3$, $P = 0.004$; Fig. 2a). Moreover, consistent with the hierarchical hypothesis that contextual control regions exert top-down influence on premotor regions involved in response selection³, cognitive control factors affected behavioral performance in the same way as post-LPC activations (Fig. 2b); reaction times and error rates on default trials did not significantly differ across blocks (both F s < 2.4 , $P > 0.11$), but on task trials, they gradually increased from



baseline to contextual and episodic blocks (both $F_s > 14.9$, $P < 0.001$; interaction trial type \times block type, both $F_s > 15.6$, $P < 0.001$).

Motivation in the frontal cortex

We used additional contextual cues to manipulate participants' motivation. These incentive cues modified rewards/penalties at stake across trials and blocks and were manipulated independently of the control factors described above. In each block, incentive cues signaled bonus trials associated with extra monetary payoff for correct performance on these trials (or extra losses for incorrect performance; see Fig. 1 and Online Methods). Notably, these extra payoffs differed across blocks associated with distinct incentive cues. In low-incentive blocks, extra payoffs at stake were negligible ($\sim 5\%$ of regular payoffs), whereas in high-incentive blocks, extra payoffs were very large ($\sim 200\%$). Thus, the rewards and penalties at stake in immediate action (contextual motivation) increased from standard to bonus trials, especially in high-compared with low-incentive blocks, whereas the rewards and penalties at stake in block performance (episodic motivation) increased from low- to high-incentive blocks, irrespective of trial type. These motivational manipulations affected reaction times (see below), but had no effects on performance accuracy (all $F_s < 1$). Mean accuracy was equal

Figure 2 Cognitive control in the prefrontal cortex. **(a)** fMRI activations in the prefrontal cortex superimposed on a three-dimensional rendering of the left hemisphere are shown on the right. Orange indicates regions showing the effects of contextual control (Montreal Neurological Institute coordinates of maximal random-effect T scores, $x, y, z = -45, 15, 30$, $T = 3.92$). Blue indicates regions showing the effects of episodic control ($x, y, z = -40, 40, 25$, $T = 3.90$). Factorial analyses of fMRI activations crossing the trial type (default versus task trials) and block type (baseline versus contextual versus episodic blocks) factors are shown on the left. Data points are mean activations (\pm s.e. across subjects) computed over each region shown on the right (arrows). **(b)** Factorial analyses of behavior performances (mean performance \pm s.e. across subjects, reaction times were measured on correct trials only) crossing the same factors.

to 98.4%, indicating that subjects made no errors and received extra payoffs in more than 90% of blocks.

These manipulations constituted an additional 2×2 factorial design crossing trial type (standard versus bonus) and block-incentive value (low versus high) factors. Accordingly, activations associated with contextual motivation were specified as an interaction between the two factors, increasing from low- to high-incentive blocks on bonus trials only (transient effect). Activations associated with episodic motivation, however, were specified as the main effect of block-incentive value, increasing from low- to high-incentive blocks independent of trial type (sustained effect, see Online Methods).

fMRI results confirmed the predictions (Fig. 3a). We identified contextual motivation activations in the post-MFC (pre-SMA), the right post-LPC (inferior frontal gyrus, Brodmann's area 44/45) and the left post-LPC involved in contextual control. In contrast, we found episodic motivation activations in the mid-MFC (dACC), the right mid-LPC (middle frontal gyrus, Brodmann's area 46/9) and the left mid-LPC involved in episodic control. No other frontal regions had activations associated with contextual and/or episodic motivation (see Supplementary Data).

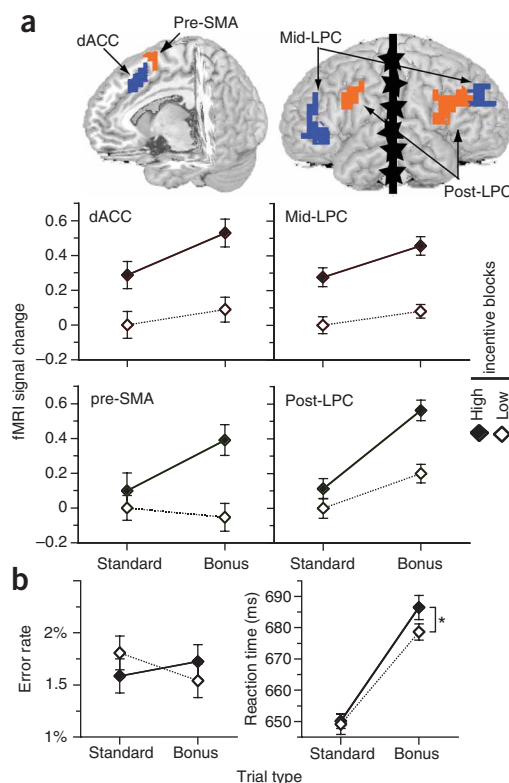


Figure 3 Motivational processes in the prefrontal cortex. **(a)** Top, fMRI activations superimposed on three-dimensional renderings of the left and right prefrontal cortex. Orange indicates regions showing the effects of contextual motivation (MNI coordinates of maximal random-effect T scores, $x, y, z = -5, -5, 55$, $T = 4.46$; $x, y, z = -45, 5, 25$ and $45, 30, 25$, $T = 3.77$ and 4.01). Blue indicates regions showing the effects of episodic motivation ($x, y, z = 10, 20, 40$, $T = 5.39$; $x, y, z = -35, 45, 0$ and $20, 45, 30$, $T = 3.77$ and 4.72). In the left hemisphere, activations were found in the regions reported in Figure 2. Bottom, factorial analyses of fMRI activations crossing trial type (standard versus bonus trials) and block type (low- versus high-incentive blocks) factors. Data points are mean activations (\pm s.e. across subjects) computed over each region shown above (left and right activations are averaged together). **(b)** Factorial analyses of behavior performances (mean performance \pm s.e. across subjects, reaction times were measured on correct trials only) crossing the same factors.

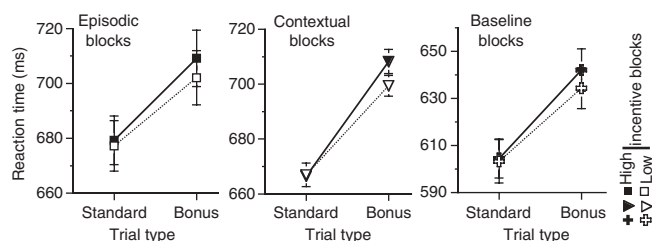


Figure 4 Motivational effects on reaction times according to control demands. Data points are mean reaction times for correct trials in baseline, contextual and episodic blocks. Error bars are s.e. across subjects. Note that motivational effects were independent of control demands.

ANOVAs showed that these motivational activations were similar in the left and right LPC (interactions with hemisphere, $F_s < 2.3$, $P > 0.15$). *Post hoc* analyses further confirmed that post-LPC and pre-SMA activations had interaction effects of contextual motivation: In the post-LPC and pre-SMA, activations increased from low- to high-incentive blocks on bonus trials (all $F_s > 11.2$, $P < 0.004$), but remaining unchanged on standard trials (all $F_s < 1.9$, $P > 0.19$; interaction trial type \times block-incentive value, all $F_s > 8.9$, $P < 0.009$; **Fig. 3a**). In contrast, dACC and mid-LPC activations had a main effect of episodic motivation (all $F_s > 35$, $P < 0.001$; **Fig. 3a**), increasing from low- to high-incentive blocks irrespective of trial type (interaction, all $F_s < 1.7$, $P > 0.20$). *Post hoc* analyses including cognitive factors confirmed that the pre-SMA and dACC showed no effects of contextual and episodic control (see Discussion), whereas the posterior region in the right LPC consistently showed a marginal effect of contextual control (interaction cognitive trial type by block type, $F = 3.31$, $P = 0.05$).

As for cognitive control factors, motivational factors modulated reaction times in the same manner as post-LPC activations (**Fig. 3b**). Reaction times increased from low- to high-incentive blocks on bonus trials ($F = 7.8$, $P < 0.01$), but remained unchanged on standard trials ($F < 1$; interaction trial type \times block-incentive value, $F = 4.8$, $P = 0.034$). There was also a main effect of trial type on reaction times ($F = 58$, $P < 0.001$), reflecting longer reaction times in bonus than in standard trials. The same main effect of motivational trial type was also significant in post-LPC ($F = 25$, $P < 0.001$), but not pre-SMA ($F = 1.1$, $P = 0.31$) activations.

Integration of motivation and cognitive control

Overall, our protocol formed a $2 \times 3 \times 2 \times 2$ factorial design crossing the cognitive and motivational factors described above (**Fig. 1**) to test the prediction that motivational incentives and cognitive control are essentially independent factors of prefrontal executive function. Our results confirmed our prediction. First, the contextual motivation effects (two-way interaction between block-incentive value (low/high) \times trial type (standard/bonus)) that we observed on reaction times were independent of cognitive blocks (three-way interaction with block type, $F < 1$); the increases in reaction times from low- to

high-incentive blocks that we observed on bonus trials were virtually identical across baseline, contextual and episodic blocks (**Fig. 4**). Motivational factors had no effects on error rates in any of the cognitive blocks (all $F_s < 1$).

Second, we found no frontal regions in which the effects of contextual or episodic motivation varied with the demands of cognitive control (**Fig. 5**). For the frontal activations described above, *post hoc* analyses further revealed no significant four-way interactions (all $P_s > 0.1$). In addition, in the pre-SMA, contextual motivation activations did not significantly vary across cognitive blocks (three-way interaction, $F < 1$) and trial type (default versus task, three-way interaction, $F = 1.4$, $P > 0.25$), whereas episodic motivation activations (main effect of block-incentive value) were unchanged across cognitive blocks and trial type in the dACC (both two-way interactions, $F < 1$) (**Supplementary Fig. 2** online). We obtained the same results in right LPC regions (all interactions, $F_s > 1.6$, $P > 0.21$). Furthermore, activations reflecting cognitive control were independent of motivational factors in the left LPC (**Supplementary Fig. 3** online). In the post-LPC, contextual control activations (showing two-way interactions between cognitive block type \times trial type) did not significantly differ across block-incentive values (three-way interaction, $F = 1.1$, $P > 0.37$) and motivational trial types (standard versus bonus, three-way interaction, $F < 1$). In the left mid-LPC, episodic control activations (main effect of cognitive block type) were independent of block-incentive value and motivational trial type (both two-way interactions, $F = 1.3$, $P > 0.3$).

Finally, we examined whether the motivational effects that we observed in LPC regions specifically resulted from lateral interactions between MFC and LPC regions. Accordingly, we reformulated our hypothesis as a model of structural linear equations with path coefficients quantifying variations of effective connectivity between the frontal regions reported above with respect to both motivational and cognitive control factors. The structural equation model included reciprocal paths linking MFC and LPC regions and oriented paths from mid- to post-LPC regions modeling top-down control (see **Fig. 6** and Online Methods).

As predicted, effective connectivity from the left mid- to post-LPC significantly increased with the demands of episodic control (episodic versus contextual blocks, $\chi^2 = 4.2$, $P = 0.04$) rather than contextual control (interaction block type \times trial type, $\chi^2 < 1$, $P > 0.5$) (**Fig. 6**). In contrast, effective connectivity between MFC and LPC regions was unrelated to the demands of episodic (all $\chi^2 < 1.7$, $P > 0.19$) and contextual (all $\chi^2 < 2.6$, $P > 0.11$) control but varied with

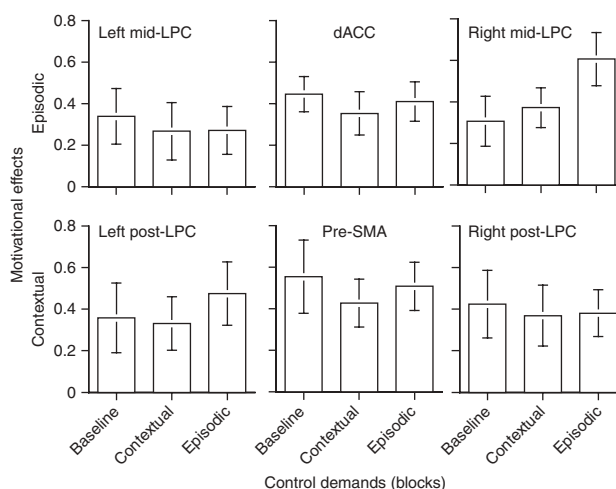
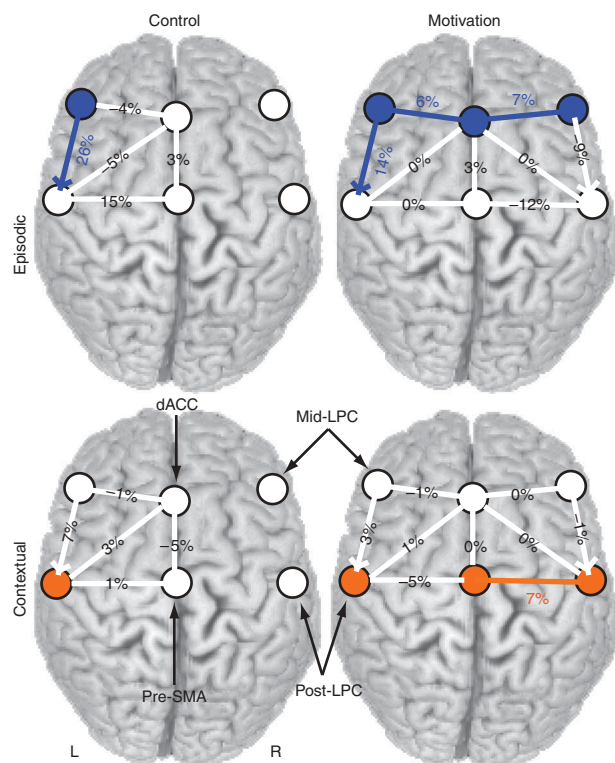


Figure 5 Motivational activations in medial and lateral frontal regions according to control demands. Magnitudes of motivational activations observed in baseline, contextual and episodic blocks in the frontal regions reported in **Figures 2** and **3**. The histograms show the contrasts of parameter estimates in the multiple regression model averaged over each region (\pm s.e. across subjects). In the bottom panel, the effects of block-incentive values (high minus low) are shown for bonus trials (sustained effects), whereas in the top panel, the effects of block-incentive values (high minus low) are shown on both standard and bonus trials (sustained effects). Note that the magnitudes of motivational activations were unrelated to control demands.



motivational incentives (Fig. 6). Contextual motivation increased effective connectivity between the pre-SMA and right post-LPC (interaction trial type \times block-incentive values, $\chi^2 = 4.04$, $P = 0.045$; elsewhere, all $\chi^2 < 1.9$, $P > 0.17$), whereas episodic motivation increased effective connectivity between the dACC and bilateral mid-LPC (main effect of block-incentive values, both $\chi^2 > 6.7$, $P < 0.01$) and from the left mid- to post-LPC ($\chi^2 = 5.6$, $P = 0.02$; elsewhere, all $\chi^2 < 2.3$, $P > 0.13$).

DISCUSSION

Our results support the idea that the LPC is functionally organized as a posterior-anterior, top-down cascade of control processes with posterior and anterior regions subserving contextual and episodic control, respectively^{3,4}. The transient versus sustained activations that we observed in post- and mid-LPC regions in relation to contextual and episodic control, respectively, provide further evidence that cognitive control is primarily organized from posterior to anterior LPC regions according to the temporal structure, rather than to the relational complexity of events involved in action selection^{4,6}. Moreover, consistent with this top-down cascade of control processes, behavioral performance varied according to post-LPC rather than to mid-LPC and MFC activations (Figs. 2, 3 and 7). Note that such a cascade was

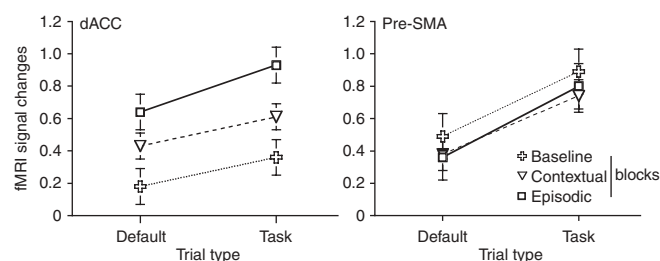
Figure 6 Diagram of effective connectivity between frontal regions. The structural equation model included the paths (lines, arrows indicate oriented top-down paths) connecting frontal regions described in the text (circles, neurological convention, approximate locations). The structural model estimates the path coefficients quantifying effective connectivity as partial correlations between related regional activations. Relative variations of path coefficients with contextual and episodic control (left) and with contextual and episodic motivation (right) are shown. Colors indicate significant variations of frontal activations and path coefficients ($P < 0.05$; see details in Online Methods). Note that statistics were appropriately performed on absolute variations of path coefficients, whereas relative variations are shown. This explains why relative variations appear large for a few path coefficients that were especially low compared with others but actually corresponded to weak, nonsignificant variations of effective connectivity.

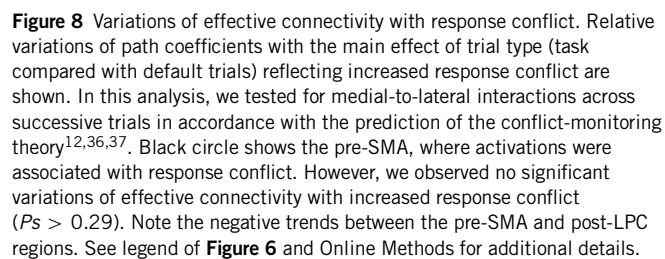
previously observed to operate bilaterally³; the left lateralization of control processes described here probably results from the exclusive use of verbal material (letter stimuli), which is preferentially processed in the left hemisphere³².

In contrast, MFC activations and lateral interactions between MFC and LPC regions were unassociated with the demands of contextual and episodic control (see Results and Fig. 7). Consistent with previous studies^{8,12,21,33–36} (for a review, see refs. 7,37), pre-SMA and dACC activations varied with response conflict and performance difficulty, respectively. Indeed, the pre-SMA and, to a lesser extent, the dACC showed larger activations on task than on default trials (main effects of trial type, both $F_s > 13.1$, $P < 0.001$) that were virtually identical across baseline, contextual and episodic blocks (interaction trial type \times block type, $F < 1$; Fig. 7). In the pre-SMA, this pure main effect with no additional effects of control demands ($F < 1$; Fig. 7) reflected the response conflict that occurred irrespective of control demands in task trials requiring subjects to choose between the left or right response compared with default trials, which were invariably associated with the left response. dACC activations varied according to performance difficulty across blocks because dACC activations linearly increased as average performance from baseline to contextual and episodic blocks (main effect of block type, $F = 6.5$, $P < 0.001$; Fig. 7), regardless of trial type.

According to a prominent view^{12,36,37}, the MFC monitors response conflict and error-prone situations for subsequent regulation of cognitive control resources in the LPC. However, we found no evidence that MFC activations associated with response conflict and performance difficulty had an influence on LPC activations. Indeed, effective connectivity, especially between the pre-SMA and LPC regions, remained virtually constant when computed within a trial or across successive trials and even tended to decrease with increased response conflict (main effect of default versus task trials, all $\chi^2 < 1.1$, $P > 0.29$; see Fig. 8 and Online Methods). Similarly, effective connectivity between the dACC and LPC regions did not vary across cognitive blocks according to performance difficulty (baseline versus contextual versus episodic blocks, all $\chi^2 < 1.7$, $P > 0.19$). Consistent with this, we found in a

Figure 7 Factorial analyses of medial frontal activations according to cognitive factors. Data points are mean activations computed over the pre-SMA and dACC (regions shown in Fig. 3) in baseline (crosses), contextual (triangles) and episodic (squares) blocks. Error bars represent s.e. across subjects. The effects of trial type (default versus task trials) and block type (baseline versus contextual versus episodic) factors were additive in both regions (interaction, both $F_s < 1$), indicating that pre-SMA and dACC activations were unrelated to the demands of contextual control. Furthermore, pre-SMA activations were identical across cognitive blocks (main effect, $F < 1$), whereas dACC activations showed a strong linear increase from baseline to contextual and episodic blocks (main effect, $F = 6.5$, $P < 0.001$) with virtually identical increases from baseline to contextual blocks and from contextual to episodic blocks (difference, $F < 1$). Consequently, pre-SMA and dACC activations were also unrelated to the actual demands of episodic control, which varied only between contextual and episodic blocks. As explained in the Discussion, these activations instead reflected response conflict (pre-SMA) and performance difficulty (dACC).





Altogether, our results support the idea that MFC regions implement cost-benefit computations for regulating cognitive control resources in

In summary, our results support a model that describes the prefrontal executive function as a dual hierarchical system of executive processes extending from posterior to anterior regions in the MPC and LPC (**Supplementary Fig. 1**). In the posterior sector, medial regions (pre-SMA) evaluate immediate contextual incentives for action and energize (or inhibit) lateral prefrontal resources that guide action selection according to immediate contextual signals. In the more anterior sector, medial regions (dACC) retain incentive values of past events and energize/inhibit lateral prefrontal resources that guide action selection according to past events. In this system, functional interactions from medial to lateral regions convey motivational incentives rather than control demands and regulate the relative influence of immediate and past information in the cascade of top-down selection processes operating in the LPC.

Notably, the model describes the prefrontal architecture of selection processes that are contingent on external events rather than those that are based on the relative rewarding values of action sets. On the basis of our results, the model indicates that such selection processes are confined to LPC regions, which is consistent with lesion studies in monkeys^{42,43}. In contrast, reward-based selection of action sets could not be observed in our protocol, given that all action sets were equally rewarding, and there was therefore no intrinsic bias toward specific responses or task sets. Nevertheless, single-unit recordings in monkeys provide evidence that MFC regions are involved in reward-based selection, as MFC regions comprise neurons encoding associations between action sets and their rewarding values in addition to neurons coding for the rewards at stake in trials^{8,25,44}. Similar neurons have been found in the LPC²⁵, and the issue remains open whether reward-based selection is confined to MFC regions or whether MFC regions only bias selection processes in the LPC according to relative rewarding values of action sets through medial-to-lateral interactions. Both views are compatible with our results. In both cases, the MFC may globally scale rewarding values of action sets according to external cues without altering their relative values (gain control mechanism) to process external incentives regulating the engagement of cognitive control resources in the LPC that subserve action selection that is contingent on external cues.

As postulated by psychological theories^{16,17,45}, our findings confirm that reward-based energization of higher cognitive resources independently of cognitive demands and behavior direction is a central component of human motivation. We found, however, that this motivational function includes distinct incentive levels that are intimately related to cognitive stages of decision-making.

METHODS

Methods and any associated references are available in the online version of the paper at <http://www.nature.com/natureneuroscience/>.

Note: Supplementary information is available on the Nature Neuroscience website.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank J.-L. Anton, B. Nazarian and M. Roth at the Magnetic Resonance Imaging Center in Hospital La Timone for MRI facilities and technical assistance. We also thank C. Summerfield and E. Procyk for helpful comments on an earlier version of the manuscript. This work was supported by a European Young Investigator Award and a Prize from the Bettencourt-Schueller Foundation to E.K.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

F.K. and E.K. designed the experiments. F.K. and S.C. conducted the experiments. E.K. analyzed the data. E.K. supervised the project and wrote the paper.

Published online at <http://www.nature.com/natureneuroscience/>

Reprints and permissions information is available online at <http://npg.nature.com/reprintsandpermissions/>

1. Miller, E.K. & Cohen, J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.* **24**, 167–202 (2001).
2. Sakai, K. & Passingham, R.E. Prefrontal interactions reflect future task operations. *Nat. Neurosci.* **6**, 75–81 (2003).
3. Koehlin, E., Ody, C. & Kouneiher, F. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science* **302**, 1181–1185 (2003).
4. Koehlin, E. & Summerfield, C. An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn. Sci.* **11**, 229–235 (2007).
5. Badre, D. Cognitive control, hierarchy and the rostrocaudal organization of the frontal lobes. *Trends Cogn. Sci.* (in the press) (2008).
6. Braver, T.S., Reynolds, J.R. & Donaldson, D.I. Neural mechanisms of transient and sustained cognitive control during task switching. *Neuron* **39**, 713–726 (2003).
7. Ridderinkhof, K.R., Ullsperger, M., Crone, E.A. & Nieuwenhuis, S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* **306**, 443–447 (2004).
8. Rushworth, M.F., Walton, M.E., Kennerley, S.W. & Bannerman, D.M. Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* **8**, 410–417 (2004).
9. Rushworth, M.F., Buckley, M.J., Behrens, T.E., Walton, M.E. & Bannerman, D.M. Functional organization of the medial frontal cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* **17**, 220–227 (2007).
10. Gehring, W.J. & Knight, R.T. Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nat. Neurosci.* **3**, 516–520 (2000).
11. Pochon, J.B. *et al.* The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 5669–5674 (2002).
12. Kerns, J.G. *et al.* Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* **303**, 1023–1026 (2004).
13. Johansen-Berg, H. *et al.* Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 13335–13340 (2004).
14. Aron, A.R., Behrens, T.E., Smith, S., Frank, M.J. & Poldrack, R.A. Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *J. Neurosci.* **27**, 3743–3752 (2007).
15. Beckmann, M., Johansen-Berg, H. & Rushworth, M.F. Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *J. Neurosci.* **29**, 1175–1190 (2009).
16. Hull, C.L. *Principles of Behavior* (Appleton-Century-Crofts, New York, 1943).
17. Duffy, E. *Activation and Behavior* (Wiley, New York, 1962).
18. Kennerley, S.W., Sakai, K. & Rushworth, M.F. Organization of action sequences and the role of the pre-SMA. *J. Neurophysiol.* **91**, 978–993 (2004).
19. Lau, H.C., Rogers, R.D., Haggard, P. & Passingham, R.E. Attention to intention. *Science* **303**, 1208–1210 (2004).
20. Sumner, P. *et al.* Human medial frontal cortex mediates unconscious inhibition of voluntary action. *Neuron* **54**, 697–711 (2007).
21. Isoda, M. & Hikosaka, O. Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nat. Neurosci.* **10**, 240–248 (2007).
22. Knutson, B., Taylor, J., Kaufman, M., Peterson, R. & Glover, G. Distributed neural representation of expected value. *J. Neurosci.* **25**, 4806–4812 (2005).
23. Campos, M., Breznien, B., Bernheim, K. & Andersen, R.A. Supplementary motor area encodes reward expectancy in eye-movement tasks. *J. Neurophysiol.* **94**, 1325–1335 (2005).
24. Brown, J.W. & Braver, T.S. Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science* **307**, 1118–1121 (2005).
25. Matsumoto, K., Suzuki, W. & Tanaka, K. Neuronal correlates of goal-based motor selection in the prefrontal cortex. *Science* **301**, 229–232 (2003).
26. Sohn, M.H., Albert, M.V., Jung, K., Carter, C.S. & Anderson, J.R. Anticipation of conflict monitoring in the anterior cingulate cortex and the prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 10330–10334 (2007).
27. Hester, R., Barre, N., Mattingley, J.B., Foxe, J.J. & Garavan, H. Avoiding another mistake: error and post-error neural activity associated with adaptive posterror behavior change. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **7**, 317–326 (2007).
28. Kennerley, S.W., Walton, M.E., Behrens, T.E., Buckley, M.J. & Rushworth, M.F. Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nat. Neurosci.* **9**, 940–947 (2006).
29. Rushworth, M.F. & Behrens, T.E. Choice, uncertainty and value in prefrontal and cingulate cortex. *Nat. Neurosci.* **11**, 389–397 (2008).
30. Bartels, A., Logothetis, N.K. & Moutoussis, K. fMRI and its interpretations: an illustration on directional selectivity in area V5/MT. *Trends Neurosci.* **31**, 444–453 (2008).
31. Stephan, K.E. On the role of general system theory for functional neuroimaging. *J. Anat.* **205**, 443–470 (2004).
32. Stephan, K.E. *et al.* Lateralized cognitive processes and lateralized task control in the human brain. *Science* **301**, 384–386 (2003).
33. Nachev, P. Cognition and medial frontal cortex in health and disease. *Curr. Opin. Neurol.* **19**, 586–592 (2006).
34. Ullsperger, M. & von Cramon, D.Y. Neuroimaging of performance monitoring: error detection and beyond. *Cortex* **40**, 593–604 (2004).
35. Swick, D. & Turken, A.U. Dissociation between conflict detection and error monitoring in the human anterior cingulate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 16354–16359 (2002).
36. Botvinick, M.M., Braver, T.S., Barch, D.M., Carter, C.S. & Cohen, J.D. Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol. Rev.* **108**, 624–652 (2001).
37. Carter, C.S. & van Veen, V. Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **7**, 367–379 (2007).
38. Hyafil, A., Summerfield, C. & Koehlin, E. Two mechanisms for task switching in the prefrontal cortex. *J. Neurosci.* **29**, 5135–5142 (2009).
39. Botvinick, M.M. Conflict monitoring and decision making: reconciling two perspectives on anterior cingulate function. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **7**, 356–366 (2007).
40. Hertz, J., Krogh, A. & Palmer, R.G. *Introduction to the Theory of Neural Computation* (Addison-Wesley Publishing Company, Redwood City, California, 1991).
41. Friston, K.J. & Stephan, K.E. Free-energy and the brain. *Synthese* **159**, 417–458 (2007).
42. Shima, K. & Tanji, J. Both supplementary and presupplementary motor areas are crucial for the temporal organization of multiple movements. *J. Neurophysiol.* **80**, 3247–3260 (1998).
43. Rushworth, M.F., Hadland, K.A., Gaffan, D. & Passingham, R.E. The effect of cingulate cortex lesions on task switching and working memory. *J. Cogn. Neurosci.* **15**, 338–353 (2003).
44. Shima, K. & Tanji, J. Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward. *Science* **282**, 1335–1338 (1998).
45. Beck, R.C. *Motivation: Theories and Principles* (Prentice Hall, New Jersey, 2004).

ONLINE METHODS

Subjects. Subjects (eight females and eight males aged 19–35 years) had no general medical, neurological, psychiatric or addictive history. They provided written informed consent that was approved by the French National Ethics Committee. Subjects were paid for their participation.

Behavioral protocol. Stimuli/distracters (duration, 1,500 ms; stimulus onset asynchrony, 2,500 ms) were letters that were pseudo-randomly chosen from the set A, E, I, O, a, e, i, o, C, G, K, P, c, g, k and p. Series of stimuli/distracters were broken down into successive blocks. Each block included a series of eight stimuli and four randomly intermixed distracters that were preceded 5,000 ms earlier by an instruction cue (duration, 2,000 ms) and followed 1,000 ms later by a visual feedback (duration, 2,000 ms) indicating the payoff obtained from the block. Feedback offsets were followed by a delay period (duration, 3,000 ms) before the next block.

We chose letters pseudo-randomly so that the ratio of left versus right responses in task trials and the ratio of congruent versus incongruent trials (same versus different responses for the two task sets) were equal to 1 in every block. Thus, we maintained the response conflict that occurred in task trials requiring subjects to choose between left and right responses constant across blocks compared with default trials invariably associated with left responses. We also maintained the proportions of two successive trials including identical contextual cues constant across contextual and episodic blocks, so that task switching remained constant across contextual and episodic blocks.

Before training, we instructed subjects that payoffs could vary according to their own performance as follows. Subjects earned a monetary reward for each block completed with no errors (1 €). They earned no reward if an error was made and each additional error incurred a loss (–1 €). Bonus trials (signaled by frames, pseudo-randomly chosen and forming 50% of trials in every block) were associated with extra payoffs. Subjects earned an extra monetary reward for each block completed with no errors occurring in the bonus trials. They earned no extra reward with one error and each additional error in the bonus trials incurred a loss (equal to the extra reward). Extra monetary rewards varied across blocks. In high-incentive blocks (bonus trials with solid frames, 50% of blocks), extra rewards were equal to 2 €. In low-incentive blocks (bonus trials with dashed frames, 50% of blocks), extra rewards were equal to 0.05 €. Thus, the total payoffs at stake in high-incentive blocks (1 + 2 €) were approximately three times as large as in low-incentive blocks (1 + 0.05 €). In high-incentive blocks, the total payoffs at stake in bonus trials (1 + 2 €) were three times as large as in standard trials (1 €, trials with no frames). In low-incentive blocks, the total payoffs at stake were virtually identical in bonus and standard trials (1 + 0.05 € versus 1 €, respectively).

Baseline, contextual and episodic blocks included low- and high-incentive blocks in equal proportion. Occurrences of frames were pseudo-randomized so that frames appeared in equal proportion in default and task trials, as well as in congruent and incongruent trials.

We used dashed versus solid frames for low- versus high-incentive blocks, respectively. We used a separate behavioral control experiment to ensure that these distinct visual frames did not affect reaction times independently of associated reward values (see **Supplementary Data**).

Data acquisition. For practical reasons (duration of fMRI sessions and subjects' fatigue), we carried out the experiment in two sessions; one session included only baseline and contextual blocks, whereas the other included only contextual and episodic blocks. We counterbalanced the order of sessions across subjects and genders. We trained subjects on the tasks a few days before each session by practicing the protocol once. The two sessions were administered in 2 successive weeks.

Each experimental session formed an 8×8 latin square consisting of eight series of stimuli (fMRI scanning runs) divided into eight blocks. In each scanning run, the eight blocks formed the four experimental conditions crossing control and motivation block factors. Thus, in one experimental session, each scanning run included one low-incentive baseline block with only green cues and one with only red cues, one high-incentive baseline block with only green cues and one with only red cues, two low-incentive contextual blocks, and two-high incentive contextual blocks. In the other experimental session, each scanning run included two low-incentive contextual blocks, two

high-incentive contextual blocks, one low-incentive episodic block with yellow and blue cues associated with T1 and T2, respectively, and one with the converse associations, and one high-incentive episodic block with yellow and blue cues associated with T1 and T2, respectively, and one with the converse associations. We administered the behavioral protocol using the Labview6 software package (<http://www.ni.com/labview/>).

We used a 3T Bruker whole-body and radio frequency coil scanner to perform a structural scan for each subject followed by eight series of 172 functional axial scans (time of repetitions, 2,000 ms; time of echos, 35 ms; flip angle, 78 deg; field of view, $192 \times 192 \text{ mm}^2$; acquisition matrix, 64×64 ; thickness, 5 mm; 24 interleaved and joint slices; voxel size, $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$). Note that TR were not multiples of stimulus onset asynchronies to maximize temporal sampling of event-related hemodynamic responses.

Computations of brain activations. We processed fMRI data using the SPM2 software package (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) with standard interslice temporal rephasing, standard realignment, nonlinear normalization to the stereotaxic Talairach atlas (Montreal Neurological Institute echo planar imaging template, images resampled at $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}^3$) and spatial (isotropic three-dimensional Gaussian kernel, 10 mm) smoothing. Temporal correlations were estimated using restricted maximum likelihood estimates of variance components using a first-order autoregressive model. The resulting non-sphericity was used to form maximum likelihood estimates of the activations.

We computed brain activations using standard statistical procedures. Statistical parametric maps were obtained from local fMRI signals using a linear multiple regression model with event-related regressors (Dirac functions convolved with the canonical hemodynamic response function) and scanning series as covariates. Distinct event-related regressors modeled correct trials associated with the different cells of the factorial design. Additional event-related regressors factored out error trials, instruction and feedback signals. Scanning series were covariates of no interest factoring out effects of scanning runs. We estimated regression parameters in every voxel for each subject, and then entered parameter estimates in a between-subject, random-effect analysis for obtaining statistical parametric maps. We identified brain activations showing significant contrasts of parameter estimates with a voxel-wise ($T = 2.95$, $P < 0.005$, uncorrected) and cluster-wise (28 voxels = $3,500 \text{ mm}^3$, $P < 0.05$) significance threshold. All reported activations survived false discovery rate correction for multiple comparisons ($P < 0.05$)⁴⁶. Moreover, we observed no additional activations with a lower cluster-wise threshold of 16 voxels ($2,000 \text{ mm}^3$, $P < 0.15$).

Regions associated with contextual control were computed as showing the interaction between trial type (default versus task trials) and block type (baseline versus contextual blocks) factors; that is, larger responses on task trials in contextual than baseline blocks compared with responses on default trials (restricted to the experimental session including the two block types). Regions associated with episodic control were identified as showing the main effect of block type (episodic versus contextual blocks); that is, larger responses on all trials in episodic than in contextual blocks (restricted to the experimental session including the two block types) and by excluding activations associated with contextual control. Regions associated with contextual motivation were identified over the two experimental sessions as showing the interaction between the trial type (standard versus bonus trials) and block type (low-versus high-incentive blocks) factors; that is, larger responses on bonus trials in high-incentive than in low-incentive blocks compared with responses on standard trials. Regions associated with episodic motivation were identified over the two experimental sessions as showing larger activations on all trials in high-incentive than in low-incentive blocks and by excluding activations associated with contextual motivation.

ANOVAs. We carried out additional ANOVAs on the activations identified above to further assess the effects of critical theoretical importance. For that purpose, we averaged regression parameter estimates over each activation cluster. For every subject, the averaged estimates in each cluster were further normalized across experimental sessions using the grand mean of averaged estimates in contextual blocks as the normalization factor (because both experimental sessions included contextual blocks). As a result, all averaged estimates were relative to a common origin across experimental sessions. We

then entered the resulting normalized averaged estimates in each cluster in a repeated-measure $2 \times 3 \times 2 \times 2$ ANOVA with cognitive trial type (default versus task trials), block type (baseline versus contextual versus episodic blocks), motivational trial type (standard versus bonus trials) and block-incentive value (low- versus high-incentive blocks) as within-subject factors. Finally, to remove possible artifacts resulting from the repetition of contextual blocks across the two sessions and to keep the same number of measures in every condition, we only entered contextual block data from the first session performed by subjects in these ANOVAs. We obtained the same results by including contextual block data from both sessions. In particular, when the session order was included as a covariate, we found that this factor did not interact with any cognitive and motivational factors (all $F_s < 1.79$, $P > 0.2$). We computed all ANOVAs using the SPSS15 software package (<http://www.spss.com>). We performed additional interregional ANOVAs, including regions as within-subjects factors, and confirmed the functional segregations described above (data not shown).

Effective connectivity analyses. We used structural equation modeling (SEM) to analyze effective connectivity between prefrontal activations³¹. SEM was preferred to dynamic causal modeling because, in contrast with dynamic causal modeling, SEM does not rely on specific assumptions about the input structure to the prefrontal system (which is poorly known). SEM was processed with the Mx software package (<http://www.vcu.edu/mx/>). In these analyses, activity associated with instruction cues preceding each block and feedbacks following each block were factored out. Subject-specific time series of fMRI signals were collected at activation peaks, averaged over subjects and standardized in each condition (mean and variance were equated across conditions). The resulting time series were then used for structural model estimation and statistical inference on the basis of maximum-likelihood statistics. We assessed significant variations of path coefficients using a nested model approach⁴⁷.

Variations of path coefficients associated with contextual and episodic control were computed from variations in interregional correlation matrices observed between contextual versus baseline blocks and between episodic versus contextual blocks, respectively. This approach has been used previously³. Similarly, coefficient variations associated with episodic motivation were computed from variations of correlation matrices observed between high-versus low-incentive blocks (Fig. 6).

In contrast, contextual motivation in our protocol was only characterized by an interaction between trial type (standard versus bonus trials) and block type (low- versus high-incentive blocks). This case was analyzed previously⁴⁸ by creating 'dummy' regions, which reflect such interaction effects in original activations. A dummy region was computed for each original region and was included in the structural model, with dummy paths reflecting the original

structural model. Thus, the coefficients of dummy paths quantified the influence of contextual motivation on effective connectivity of the original model; positive deviations of dummy path coefficients from zero indicated an increase of effective connectivity with contextual motivation. The resulting model was estimated and statistical inferences were performed as described above. Significant deviations of dummy path coefficients were then assessed using the standard nested model approach. For contextual motivation, Figure 6 shows such deviations relative to estimates of path coefficients connecting original regions. This method was also used for contextual control (interaction trial type \times block type) in addition to the block-related approach described above. Both approaches provided the same results (that is, nonsignificant variations with contextual control).

Finally, we used the dummy region approach proposed previously⁴⁸ to study the effects of response conflict (main effect of default versus task trials). In a first analysis, we used the same structural model as that described in the main text. This analysis therefore tested for variations of effective connectivity with response conflict between medial and lateral activations associated with the same trial. In a second analysis (Fig. 8), we tested the prediction of the conflict-monitoring theory^{12,36,37} that MFC regions monitoring response-conflict in a given trial would modulate LPC activations in the subsequent trial. For that purpose, we used the same structural model as above except that time courses of MFC regions were shifted forward by one trial to account for interactions across two successive trials. The border effects occurring from this manipulation at blocks boundaries (series of trials consisted of blocks of 12 trials) were removed by factoring out the last trial of every block for MFC time courses and the first trial of every block for LPC time courses.

Finally, to account for between-subject variability, to make inferences at the population level and to control that such substantial variations resulted from underlying neuronal interactions, we computed pair-wise psycho-physiological interactions⁴⁹ between prefrontal activations using SPM2. This additional analysis confirmed that all significant variations of path coefficients reported here corresponded to significant variations of PPI related to the same psychological factors ($P < 0.05$).

46. Genovese, C.R., Lazar, N.A. & Nichols, T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* **15**, 870–878 (2002).

47. Mueller, R.O. *Basic Principles of Structural Equation Modeling* (Springer-Verlag, New York, 1996).

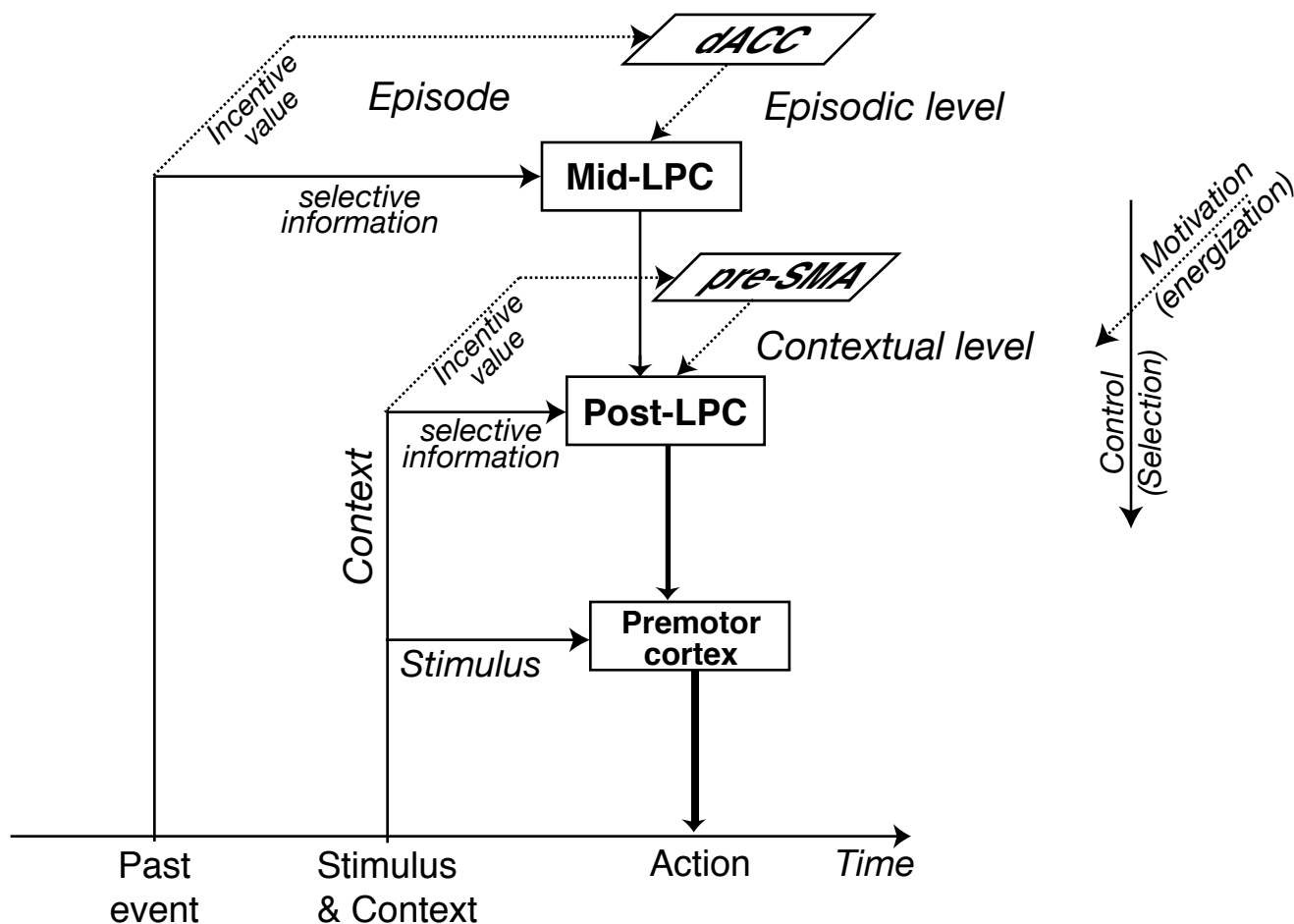
48. Penny, W.D., Stephan, K.E., Mechelli, A. & Friston, K.J. Modeling functional integration: a comparison of structural equation and dynamic causal models. *Neuroimage* **23** Suppl 1: S264–S274 (2004).

49. Gitelman, D.R., Penny, W.D., Ashburner, J. & Friston, K.J. Modeling regional and psychophysiological interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution. *Neuroimage* **19**, 200–207 (2003).

Motivation and Cognitive Control in the Human Prefrontal Cortex

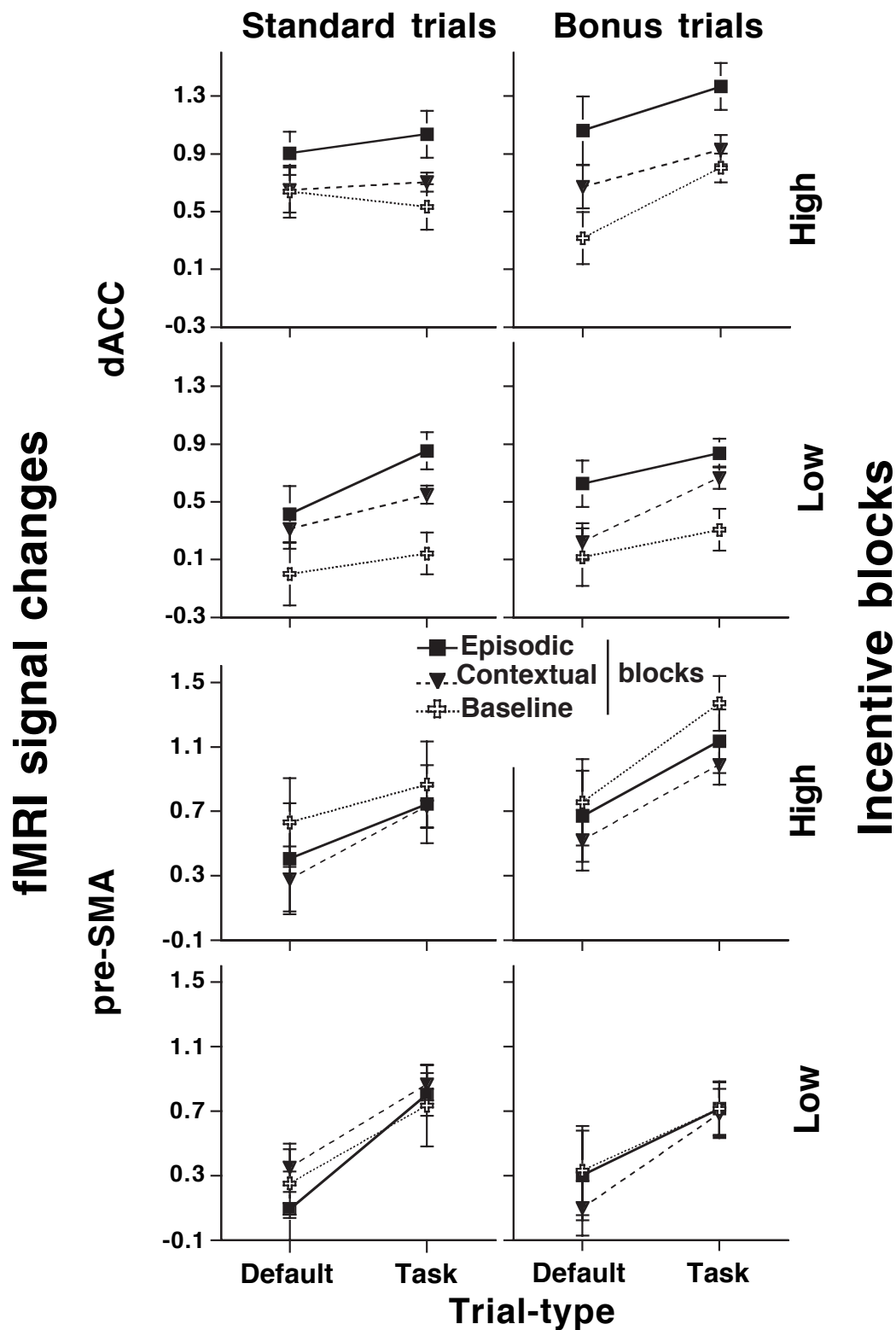
Frédérique Kouneiher, Sylvain Charron & Etienne Koechlin
 Laboratoire de Neurosciences Cognitives, INSERM-ENS, 29, rue d'Ulm, 75005 Paris, France
 correspondence: etienne.koechlin@upmc.fr

Supplementary Information

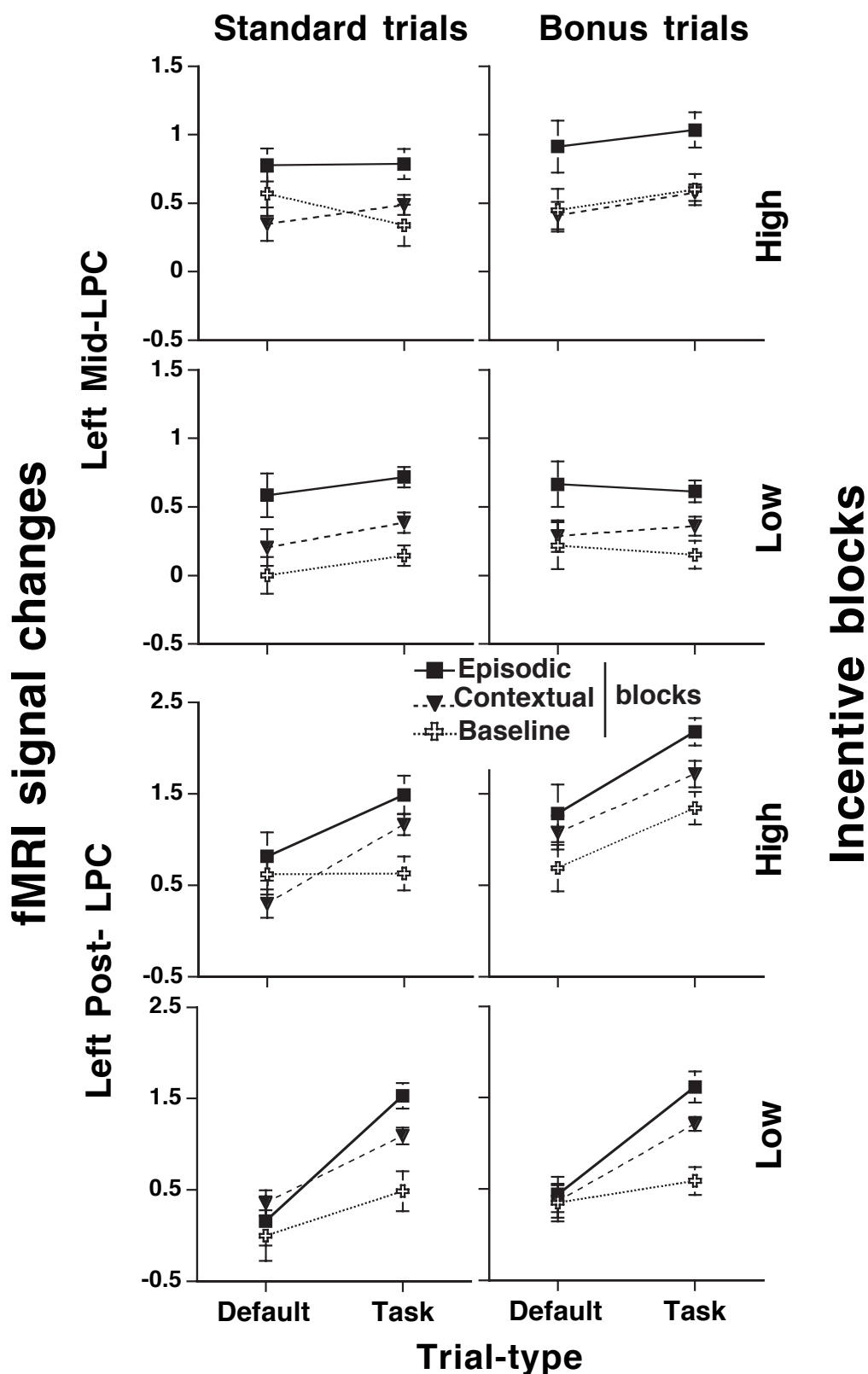


Supplementary Fig. 1. A model combining motivation and control processes underlying prefrontal function.

The model extends the original cascade model of cognitive control in LPC {Koechlin et al, 2003}(1) to motivational processes in MFC. The label “mid-LPC” replaces the original “anterior LPC” label but refers to the same prefrontal sector. Note that the model describes only selection processes contingent upon external events and not those based on the relative, intrinsic rewarding values of action sets. See Discussion for explanations.



Supplementary Fig. 2. Medial frontal activations according to cognitive and motivation factors. The full factorial data-set is shown for pre-SMA and dACC activations reported in the main text. Error bars are standard errors across subjects.



Supplementary Fig. 3. Cognitive control effects according to motivation factors in left prefrontal regions. The full factorial data-set is shown for left post-LPC and mid-LPC regions reported in the main text and exhibiting the effects of contextual and episodic control, respectively. Error bars are standard errors across subjects.

Supplementary Data

Behavioral control

Dashed vs. solid frames were used to signal bonus trials in low vs. high incentive blocks, respectively. We controlled that these distinct visual frames did not affect Reaction Times independently of associated reward values. For that purpose, we conducted a separate, behavioral control experiment on 16 additional subjects based on the same protocol. In a first control session, dashed and solid frames were not associated with distinct extra pay-offs, whereas in a second control session, the frames were associated with distinct extra pay-offs exactly as in the protocol described in the main text and used for fMRI. In the first session, we observed no difference in RTs between trials including dashed vs. solid frames ($F < 1$; RTs = 643.7 vs. 644.1 ms, respectively). In the second session, the difference in RTs between these trials was virtually identical to that observed in the fMRI experiment and reported in the main text ($F = 5.6$, $p = 0.029$; RTs = 647 vs. 659 ms, respectively). Thus, the observed increase of RTs on bonus trials from low to high incentive blocks reflected variations of monetary incentives only.

fMRI data

Here we report the results of additional contrast analyses performed on fMRI data in addition to the main statistical results described in the main text.

Cognitive control. First, we examined frontal regions associated with the main effect of block-type between baseline and contextual blocks. The analysis revealed no regions exhibiting such an effect, except the left post-LPC region involved in contextual control and described in the main text. In this region, however, the main effect of block-type was only driven by increased activations on task trials in contextual compared to baseline blocks (see Fig. 2), i.e. contextual control activations. Indeed, we found no brain regions showing differential responses on default trials between baseline and contextual blocks ($p > 0.05$, uncorrected). This result confirms that only demands of contextual control increased from baseline to contextual blocks.

Second, we examined frontal activations exhibiting an interaction between the trial-type factor (default vs. task trials) and the block-type factor contrasting contextual vs. episodic blocks. These activations were found in the same region as contextual control activations defined in Methods above and described in the main text, i.e. in the left post-LPC (see Fig. 2). This result is consistent with the view that left post-LPC regions subserving contextual control are increasingly engaged in episodic compared to contextual blocks as resulting from the integration of top-down episodic information into contextual control.

Third, we examined whether frontal regions were involved in both contextual and episodic control. For that purpose, we first identified frontal activations associated with contextual control as defined in Methods above and additionally showing a main effect of block-type between contextual and episodic blocks. This analysis identified the same region as that involved in contextual control and described in the main text (i.e. the left post-LPC). In this region, however, the main effect of block-type (contextual vs. episodic blocks) was only driven by increased activations on task trials in episodic compared to contextual blocks (i.e. contextual control activations, see preceding paragraph), because activations in default trials remained unchanged from baseline, to contextual and episodic blocks (see Fig. 2 and Results in main text). This result

indicates that no frontal regions were significantly involved in both contextual and episodic control.

Motivation. Similarly, we examined whether frontal regions were engaged in both contextual and episodic motivation. Accordingly, we first identified frontal activations associated with contextual motivation as defined in Methods above and additionally exhibiting a main effect of block-type (low vs. high incentive blocks). Again, the analysis identified the same regions as those involved in contextual motivation and described in the main text (i.e. the pre-SMA, the left and right post-LPC region). In these regions, however, the main effect of block-type was only driven by increased activations on bonus trials in high compared to low incentive blocks (i.e. contextual motivation activations), because activations in standard trials remained constant across low and high incentive blocks (see Fig. 3 and Results in the main text). Thus, no frontal regions were significantly engaged in both contextual and episodic motivation.

References

1. Koechlin, E., Ody, C. & Kouneiher, F. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science* **302**, 1181-1185 (2003).

Sa site, directly correlates with decreasing antibody cross-reactivity to CA04 among serum donors when grouped by age (22, 23). Thus, the highest titers of cross-reactive antibodies to CA04 are elicited in the population born before the 1930s and '40s, whereas individuals born after ~1940 generally have lower titers and lack cross-protection from previous exposure to influenza viruses, except for U.S. adults immunized with the swine A/NJ/76 vaccine (22). Current vaccine guidelines place those 65 and above into the less-at-risk group with lower priority for vaccination (25), consistent with the extent of the antigenic variation observed in the H1 HA structures since 1918. Cross-reactive antibodies elicited by infection with H1N1 viruses in the first few decades of the 20th century, along with preexisting cell-mediated immunity (36, 37), contribute to the overall milder symptoms and lower-than-expected mortality rate in the elderly.

References and Notes

1. P. Palese, *Nat. Med.* **10** (suppl.), 582 (2004).
2. World Health Organization, www.who.int.
3. J. J. Skehel, D. C. Wiley, *Annu. Rev. Biochem.* **69**, 531 (2000).
4. Most neutralizing antibodies that result from viral infection or vaccination specifically target the HA. The current seasonal flu vaccine formulation includes representative strains from the circulating H1N1, H3N2, and influenza B viruses.
5. G. J. Smith *et al.*, *Nature* **459**, 1122 (2009).
6. R. J. Garten *et al.*, *Science* **325**, 197 (2009); published online 22 May 2009 (10.1126/science.1176225).
7. Three H1 genes from the human lineage are included. They represent human H1 HAs from the 1918 influenza pandemic (A/South Carolina/1/18) and later seasonal strains (A/Puerto Rico/8/34 and A/Brisbane/59/2007). A/Brisbane/59/2007 is the current seasonal vaccine strain. In the swine lineage, classical swine HAs (A/swine/Iowa/15/1930 and A/swine/Ohio/511445/2007) are listed along with swine-origin human viruses (A/New Jersey/1976 and A/California/04/2009).
8. G. J. Smith *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **106**, 11709 (2009).
9. S. M. Zimmer, D. S. Burke, *N. Engl. J. Med.* **361**, 279 (2009).
10. J. C. Gaydos, F. H. Top Jr., R. A. Hodder, P. K. Russell, *Emerg. Infect. Dis.* **12**, 23 (2006).
11. Materials and methods are available as supporting material on Science Online.
12. T. Lin *et al.*, *Virology* **392**, 73 (2009).
13. S. J. Gamblin *et al.*, *Science* **303**, 1838 (2004); published online 5 February 2004 (10.1126/science.1093155).
14. J. Stevens *et al.*, *Science* **303**, 1866 (2004); published online 5 February 2004 (10.1126/science.1093373).
15. A. J. Caton, G. G. Brownlee, J. W. Yewdell, W. Gerhard, *Cell* **31**, 417 (1982).
16. G. G. Brownlee, E. Fodor, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* **356**, 1871 (2001).
17. Residue numbering based on H3 HA, as in I. A. Wilson *et al.*, *Nature* **289**, 366 (1981).
18. The RMSD between the membrane-distal domain of CA04 to other H1 HA structures [as Protein Data Bank identification codes (PDB IDs)] are as follows: 1RD8 (A/South Carolina/1/18, 0.58 Å); 1RUZ (A/South Carolina/1/18, 0.76 Å); 1RU7 (A/Puerto Rico/8/34, 0.63 Å); 1RU1 (A/swine/Iowa/15/1930, 0.62 Å); 3HTO (A/wild duck/Jiangxi/12416/2005, 0.60 Å).
19. In the crystal structures of H1 HA, the three peptide segments composing the Sa site are all anchored at both ends by aromatic residues whose side chains are buried inside the HA1 receptor binding domain. These residues are absolutely conserved in all H1 HAs, and the numbers of residues between these hydrophobic anchors remain the same, thus maintaining the structural integrity of the Sa site. Across different subtypes, however, these aromatic residues are less well conserved, and slight variations in the length of the component peptide segments may occur.
20. Y. Itoh *et al.*, *Nature* **460**, 1021 (2009).
21. A similar situation may presumably have happened before the 1900s, for which we have insufficient data.
22. K. Hancock *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **361**, 1945 (2009).
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **58**, 521 (2009).
24. J. K. Taubenberger, D. M. Morens, *Emerg. Infect. Dis.* **12**, 15 (2006).
25. Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/h1n1flu/.
26. S. Jain *et al.* [2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team], *N. Engl. J. Med.* **361**, 1935 (2009).
27. S. A. Webb *et al.* (ANZIC Influenza Investigators), *N. Engl. J. Med.* **361**, 1925 (2009).
28. G. Chowell *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **361**, 674 (2009).
29. B. Cao *et al.* [National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China], *N. Engl. J. Med.* **361**, 2507 (2009).
30. D. N. Fisman *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **361**, 2000 (2009).
31. I. T. Schulze, *J. Infect. Dis.* **176** (suppl. 1), S24 (1997).
32. Because of limited surveillance during this time period, it is difficult to estimate exactly when most H1 viruses acquired glycosylation sites in the vicinity of Sa. Between 1933 and 1943, some isolates have predicted glycans in the region and others do not, suggesting that variants with and without Sa glycans cocirculated during this time. The last isolate without any predicted glycans in the Sa site was A/Weiss/1943 (Fig. 2F and table S2).
33. X. Yu *et al.*, *Nature* **455**, 532 (2008).
34. J. C. Krause *et al.*, *J. Virol.* **84**, 3127 (2010).
35. Indeed, the electron density is weak in this region and is probably only present at all because of a weak crystal contact to an adjacent HA molecule.
36. Z. Xing, C. J. Cardona, *Emerg. Infect. Dis.* **15**, 1847 (2009).
37. J. A. Greenbaum *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **106**, 20365 (2009).
38. Single-letter abbreviations for the amino acid residues are as follows: A, Ala; C, Cys; D, Asp; E, Glu; F, Phe; G, Gly; H, His; I, Ile; K, Lys; L, Leu; M, Met; N, Asn; P, Pro; Q, Gln; R, Arg; S, Ser; T, Thr; V, Val; W, Trp; and Y, Tyr.
39. The work was supported in part by NIH grants AI058113 (I.A.W., J.E.C., and P. Palese) and AI057157 (J.E.C.), predoctoral fellowships from the Achievement Rewards for College Scientists Foundation and the NIH Molecular Evolution Training Program GM080209 (D.C.E.), and the Skaggs Institute for Chemical Biology. X-ray diffraction data sets were collected at the Stanford Synchrotron Radiation Lightsource beamline 9-2 and at the Advanced Photon Source beamline 23ID-B (GM/CA-CAT). The GM/CA CAT 23-ID-B beamline has been funded in whole or in part with federal funds from National Cancer Institute (Y1-CO-1020) and National Institute of General Medical Sciences (Y1-GM-1104). Use of the Advanced Photon Source (APS) was supported by the U.S. Department of Energy, Basic Energy Sciences, Office of Science, under contract no. DE-AC02-06CH11357. We thank P. Palese (Mount Sinai School of Medicine) for providing the CA04 clone and helpful comments, X. Dai and M. A. Elsliger (Scripps Research Institute) and C. J. Huffman (Vanderbilt University) for expert technical assistance, H. Tien and D. Marciano of the Robotics Core at the Joint Center for Structural Genomics for automated crystal screening, and M. Becker and the staff of the APS GM/CA CAT 23-ID-B for beamline support. This is publication 20395 from the Scripps Research Institute. Coordinates and structure factors are deposited in the PDB [3LZG for CA04 HA (two trimers) and 3LZF for 1918 HA/2D1 complex]. Vanderbilt University has applied for a provisional patent covering the diagnostic and therapeutic use of antibodies described in this paper. J.E.C. Jr. is a founder of the vaccine company Corbeau Biotech LLC and has consulted for MedImmune, Novartis, Sanofi, and Immunobiosciences. J.C.K. is funded by a Pediatric Infectious Diseases Society Fellowship funded by MedImmune and AstraZeneca.

Supporting Online Material

www.sciencemag.org/cgi/content/full/science.1186430/DC1
Materials and Methods
Figs. S1 and S2
Tables S1 to S4
References

24 December 2009; accepted 9 March 2010
Published online 25 March 2010;
10.1126/science.1186430
Include this information when citing this paper.

Divided Representation of Concurrent Goals in the Human Frontal Lobes

Sylvain Charron^{1,2} and Etienne Koechlin^{1,3,4*}

The anterior prefrontal cortex (APC) confers on humans the ability to simultaneously pursue several goals. How does the brain's motivational system, including the medial frontal cortex (MFC), drive the pursuit of concurrent goals? Using brain imaging, we observed that the left and right MFC, which jointly drive single-task performance according to expected rewards, divide under dual-task conditions: While the left MFC encodes the rewards driving one task, the right MFC concurrently encodes those driving the other task. The same dichotomy was observed in the lateral frontal cortex, whereas the APC combined the rewards driving both tasks. The two frontal lobes thus divide for representing simultaneously two concurrent goals coordinated by the APC. The human frontal function seems limited to driving the pursuit of two concurrent goals simultaneously.

The anteriormost part of the frontal lobes, the so-called frontopolar cortex, subserves the human ability to engage in multitasking behaviors and to pursue multiple goals concurrently (1–4). More specifically, the frontopolar cortex subserves cognitive branching, i.e., the

temporary maintenance of a task in a pending state during the performance of an alternative task (1, 4, 5). This frontopolar function operates in relation to expected rewards (5, 6). However, it remains unknown how the brain's motivational system, especially the medial frontal cortex

(MFC) that monitors motivationally salient events and drives ongoing behavior according to expected rewards (6–11), drives the pursuit of concurrent goals and related performance. On the basis of a neurocomputational model (4), we conjectured that MFC resources divide to concomitantly maintain separate representations of rewards expected from two concurrent tasks, whereas frontopolar activations implementing cognitive branching result from the integration of both expected rewards.

We tested this conjecture using functional magnetic resonance imaging and standard tasks (1, 12). We recorded brain activity in 32 healthy right-handed participants while they were performing a backward letter-matching task on a series of visually presented letters. Contextual cues appeared at random times and instructed participants to start a secondary backward letter-matching task by either abandoning the primary task (switching condition) or delaying its execution (branching condition) (Fig. 1). When contextual cues disappeared, participants abandoned the secondary task and either started the primary task over again (switching condition) or reverted back to the primary task awaiting execution (branching condition). In the switching condition, the execution of primary and secondary task corresponded to successive single-task performances. In the branching condition, by contrast, secondary task performance corresponded to dual-task performance, because secondary tasks were executed, while primary tasks were awaiting subsequent execution. In both conditions, furthermore, letters were accompanied by incentive cues indicating the reward associated with the ongoing task, which could be either small or large and was earned only when the task was performed with no errors. Thus, the protocol formed a $2 \times 2 \times 2$ factorial design crossing condition (switching versus branching), primary task reward (small versus large), and secondary task reward (small versus large) as within-subject factors.

Behavioral results confirmed that in both conditions, primary and secondary rewards drive primary and secondary task performance, respectively: Reaction times (RTs) and error rates (ERs) for primary tasks decreased when primary rewards increased (both F 's > 9.85 , $P < 0.004$), notably in the return trials immediately following secondary task performance (RTs: $F = 3.80$, $P = 0.06$; ERs: $F = 7.07$, $P = 0.012$; Fig. 2, E and F). All these effects were independent of conditions and secondary rewards (all two- and three-way interactions: F 's < 2.23 , $P > 0.15$). Similarly, RTs for secondary tasks decreased when secondary rewards increased ($F = 10.11$, $P = 0.003$; interaction with condition: $F = 1.17$, $P =$

0.29). ERs for secondary tasks exhibited a similar but not significant trend (Fig. 2, A and B). These effects were also independent of conditions and primary rewards (all two- and three-way interactions: F 's < 2.86 , $P > 0.1$), except the effects of secondary rewards on RTs, which attenuated when primary rewards became larger (interaction primary \times secondary rewards on RTs: $F = 13.0$, $P = 0.001$). This attenuation effect was virtually identical in both conditions (three-way interaction for RTs: $F = 0.1$), thereby reflecting the devaluation of secondary rewards when large primary rewards were already expected.

In the branching condition, MFC motivational resources presumably divide during secondary task performance between the two tasks. Consequently, the performance of secondary tasks should be affected by the allocation of motivational resources

to primary tasks awaiting execution. Consistently, secondary task performance was altered in the branching compared to switching condition (RTs and ERs: both F 's > 16.37 , $P < 0.001$), and this branching-related alteration increased with primary rewards (interaction condition \times primary rewards for RTs: $F = 3.72$, $P = 0.063$; for ERs: $F = 7.97$, $P = 0.008$; Fig. 2, C and D).

Consistent with previous results (10, 13, 14), brain activations in single-task trials (secondary task performance in the switching condition) show that the MFC bilaterally drives single-task performance according to rewards (12). In single-task trials, the main effect of secondary rewards involved bilaterally the dorsal anterior cingulate cortex (dACC) and pre-supplementary motor area. Consistently, the same effect also involved bilaterally the ventral striatum, insula,

Fig. 1. Behavioral protocol. Blocks of successively presented stimuli (letters from the word "tablet") formed the factorial design. Subjects began each block with the primary task (trials shown here with regular capital letters) and performed the secondary task when instructed by contextual cues (represented here by italicized letters). Colors of letters indicated the reward at stake in each task. Each block ended by a visual feedback (not shown) indicating the actual monetary reward obtained from this block. Subjects started each task by determining whether the first letter was a "t", then proceeded by determining whether two successively presented letters were also in immediate succession in the word "tablet" (upper and lower arrows show successive letter matching for the primary and secondary task, respectively). All task parameters (letter identity, stimulus-onset asynchrony, trial number, response side, block order) were pseudo-randomized and orthogonalized with experimental factors (12).

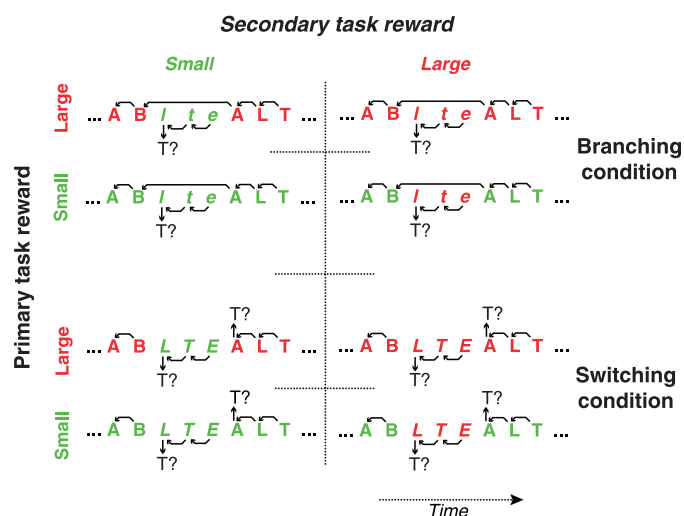
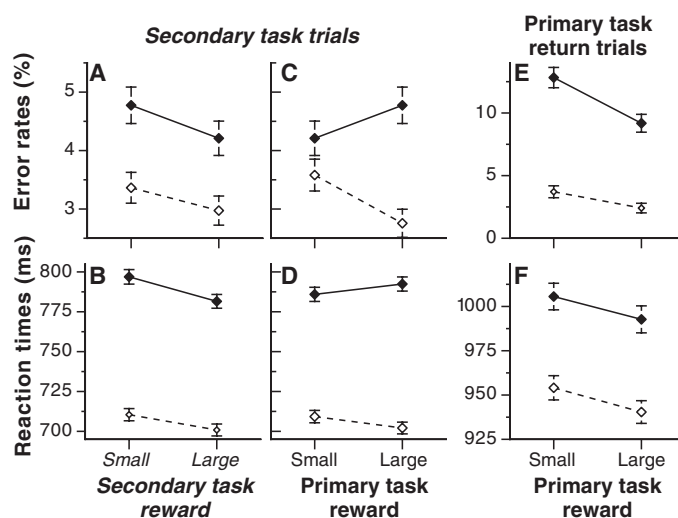


Fig. 2. Behavioral performances. Mean ERs and RTs for correct trials (\pm SE across subjects) in the switching (dashed lines) and branching (solid lines) conditions. Secondary task performances are shown according to secondary (A and B) and primary (C and D) rewards. (E and F) Primary task performances in return trials according to primary rewards.



¹Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris F-75654 Cedex 13, France. ²Ecole Polytechnique, Palaiseau F-91128, France. ³Ecole Normale Supérieure, Paris F-75230 Cedex 05, France. ⁴CENIR, Université Pierre et Marie Curie, Paris F-75651 Cedex 13, France.

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: etienne.koechlin@upmc.fr

and lateral prefrontal cortex. As expected, all these activations were unaffected by primary rewards (main and interaction effect: all F 's < 1.16 , P 's > 0.29) (fig. S1).

Compared to single-task trials, dual-task trials (secondary task performance in the branching condition) engaged bilaterally the frontopolar regions previously shown to subserve cognitive branching (1, 3) (12) (Fig. 3 and fig. S2, A and B, orange regions) and in agreement with the top-down, rostrocaudal cascade of prefrontal control processes (15): lateral prefrontal, dorsal premotor, and inferior parietal cortex (fig. S2).

Consistent with the conjecture, dual-task trials also engaged the MFC regions reported above (fig. S1). Furthermore, in dual-task trials, these regions maintained separate representations of primary and secondary rewards (12). The main effect of secondary rewards involved only the right dACC, whereas the main effect of primary rewards involved the left dACC only (Fig. 3, E and F): Right activations increasing with secondary rewards were unaffected by primary rewards, whereas left activations increasing with primary rewards were unaffected by secondary rewards (main and interaction effects: F 's < 1). Statistical independent analyses confirmed the lateral segregation of such reward effects (Fig. 4). Furthermore, the primary reward effect in dual-task trials could not simply result from rewards at stake in the preceding or subsequent performance of primary tasks, because in single-task trials primary rewards had no effects. The left dACC therefore encoded the primary rewards

driving the actual maintenance of primary tasks in a pending state, while the right dACC was encoding the secondary rewards driving the concomitant performance of secondary tasks.

By contrast, the aforementioned frontopolar regions showed no independent effects of primary and secondary rewards in dual-task trials (both F 's < 2 , $P > 0.17$). Instead, dual-task activations in these regions increased only when primary and secondary rewards jointly increased (Fig. 3, A and B). This finding matches the computational model prediction that the involvement of frontopolar resources in carrying out cognitive branching varies as a strongly nonlinear combination of rewarding values of concurrent tasks (4), which reflects the incentives of pursuing the two goals concurrently.

The other reward-related activations on dual-task trials (12) were found in the ventral tegmental area (secondary reward effect only, fig. S4) and aforementioned dorsal premotor regions, which showed the same segregation as the dACC: Right premotor activations increased with secondary rewards, whereas left premotor activations increased with primary rewards only (all other main and interaction effects: P 's > 0.26) (Fig. 3, C and D, and fig. S3). In single-task trials, these premotor regions exhibited a secondary reward effect only ($F = 8.7$, $P < 0.006$; all other effects: $P > 0.1$). Knowing that dorsal premotor regions encode stimulus-response associations in relation with expected rewards (15–17), we concluded that in dual-task trials, left and right premotor

regions divide and separately represent letter-response associations related to the pending and ongoing task, respectively.

Additional analyses [see supplementary results in supporting online material (SOM) text] confirmed the dichotomy observed in dual-task trials between the left and right frontal lobe within the dACC and premotor cortex. The dissociation cannot be ascribed to differences between concurrent tasks. Response sides were balanced across tasks, conditions, and rewards. Both tasks involved identical reward schemes and letter-response sets (Fig. 1) and should preferentially involve the left frontal lobe (18). The two frontal lobes therefore divide for disentangling and driving independently the two concurrent tasks. Accordingly, the right lobe drove the secondary task in dual-task trials presumably because in the preceding trials, the primary task started to engage predominantly the left lobe, and/or the right frontal lobe is biased toward controlling externally oriented mental activity (19).

If disentangling and driving two concurrent tasks involves the two frontal lobes, then the frontal function should be unable to accurately drive more than two concurrent tasks at one time. We tested this prediction on 16 additional healthy participants using a self-paced behavioral protocol including the simple branching condition described above and a double branching condition, which required participants to also delay the secondary task performance in order to first execute a tertiary task (triple-task performance) (fig. S5).

Fig. 3. Reward-related activations in dual-task trials.

Activations superimposed on anatomical slices averaged across subjects (neurological convention, voxel-wise threshold: $T > 2.95$, $P < 0.005$; corrected clusterwise threshold: $P < 0.05$) and indexed by MNI coordinates (X/Y/Z in Montreal Neurological Institute atlas). MNI coordinates of maximal T scores are provided below. Cyan, activations in dual-task trials increasing significantly with secondary rewards: right ACC: 12/16/40; right premotor cortex: 20/8/68. Yellow, activations in dual-task trials increasing significantly with primary rewards: left ACC: -8/16/52; left premotor cortex: -28/8/68. Orange, frontopolar activations in dual-task compared to single-task trials: left and right BA10: -36/52/16 and 36/48/28. Violet, activations increasing significantly with joint increases of primary and secondary rewards: left and right BA10: -32/52/20 and 28/60/-8. (A to F) Factorial analyses of dual-task activations [averaged over each cluster (\pm SE across subjects)] crossing primary and secondary reward factors.

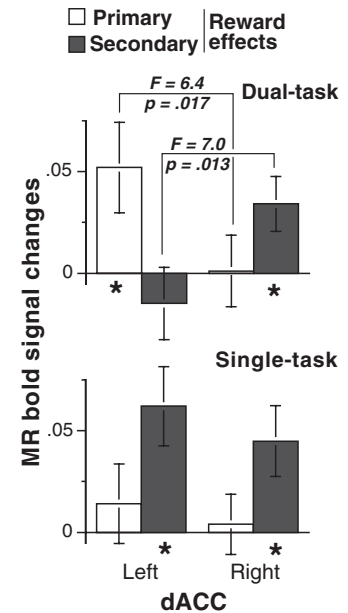
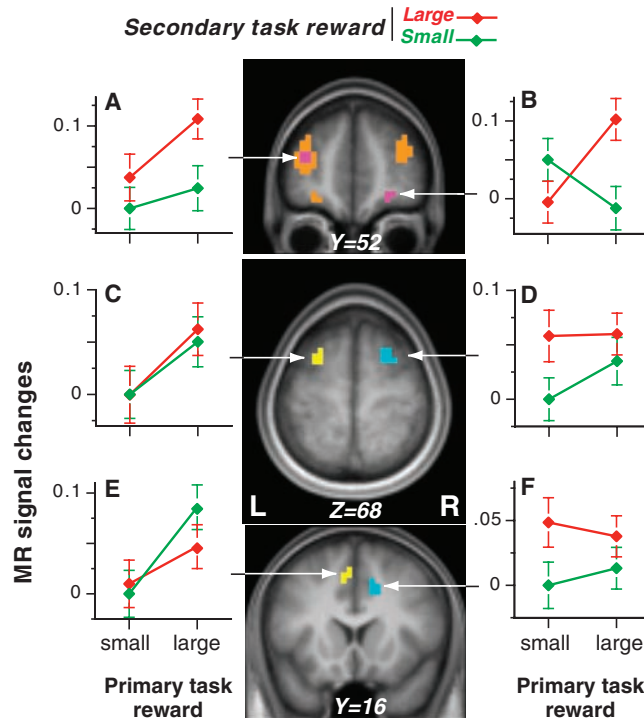


Fig. 4. Reward effects on left and right dACC activations. Analyses of variances statistically independent of cluster identifications crossing primary rewards, secondary rewards, and hemispheres as within-subjects factors (\pm SE across subjects) in single- and dual-task trials. (*) Significant post-hoc effects at $P < 0.05$ (see supplementary results in SOM text).

The hypothesis predicts that in the double condition, participants should be impaired only in returning to pending tasks. Furthermore, return ERs should be close to the theoretical level ($\approx 25\%$) (12) predicted by the ability to drive only a single pending task during tertiary task performance.

As predicted, RTs and ERs recorded in the different tasks were similar between the two branching conditions ($F < 1$), except return ERs ($F = 20$, $P < 0.001$; fig. S6): Return ERs in the double condition (primary task: 21.3%; secondary task: 20.0%) were three times as large as those in the simple condition (7%) and similar to the predicted level ($\approx 25\%$, both F 's < 1.25 , $P > 0.23$). This poor accuracy confined to return trials can be ascribed neither to time pressure, global cognitive factors (attention, motivation, etc.), speed-accuracy trade-off, nor increased working-memory load (see Supplementary Discussion in SOM text). Instead, the results support the hypothesis that the frontal function is unable to accurately drive more than two concurrent tasks at one time.

Our results show that the dACC represents concurrently immediate and future behavioral goals, i.e., the rewards driving ongoing behavior and those pertaining to subsequent behavior, whereas frontopolar regions implementing branching processes are increasingly recruited according to the incentives of pursuing the two goals concurrently, i.e., the joint increases of both expected rewards. This finding is consistent with reciprocal projections connecting the dACC and frontopolar cortex (20, 21) and with previously proposed neurocomputational mechanisms of frontopolar function (4). Because the dACC monitors rewarding values of action sets according to outcomes (6, 9, 11, 22), our results indicate that the inter-

play between the dACC and frontopolar cortex has a central role in forward and backward inferences underlying human reasoning (4, 23), i.e., in evaluating alternative or future courses of action according to outcomes of ongoing action or conversely, evaluating such outcomes according to future goals and arbitrating between concurrent plans.

Moreover, the two frontal lobes, which jointly drive the pursuit of a single goal, divide for driving concurrently the pursuit of two independent goals. This finding suggests that the human frontal function is limited to accurately driving the pursuit of two concurrent goals at one time. Consistent with the previously suggested inability of frontopolar function to recursively compute cognitive branching (4), this capacity limit places a severe constraint bearing upon human higher cognition and may clarify several limitations in human decision-making and reasoning abilities (4). However, no functional dichotomies were observed in the lateral prefrontal and frontopolar cortex despite their involvement in dual-task performance, indicating that these regions in both hemispheres jointly control the serial execution of tasks rather than processing them independently. The lateral prefrontal and frontopolar cortex thus appear to maintain the integrity of volition, at least in healthy human brains.

References and Notes

1. E. Koehlin, G. Basso, P. Pietrini, S. Panzer, J. Grafman, *Nature* **399**, 148 (1999).
2. P. W. Burgess, *Psychol. Res.* **63**, 279 (2000).
3. K. Sakai, J. B. Rowe, R. E. Passingham, *Nat. Neurosci.* **5**, 479 (2002).
4. E. Koehlin, A. Hyafil, *Science* **318**, 594 (2007).
5. E. D. Boorman, T. E. Behrens, M. W. Woolrich, M. F. Rushworth, *Neuron* **62**, 733 (2009).

6. N. D. Daw, J. P. O'Doherty, P. Dayan, B. Seymour, R. J. Dolan, *Nature* **441**, 876 (2006).
7. K. Shima, J. Tanji, *Science* **282**, 1335 (1998).
8. K. Matsumoto, W. Suzuki, K. Tanaka, *Science* **301**, 229 (2003).
9. S. W. Kennerley, M. E. Walton, T. E. Behrens, M. J. Buckley, M. F. Rushworth, *Nat. Neurosci.* **9**, 940 (2006).
10. F. Kounieher, S. Charron, E. Koehlin, *Nat. Neurosci.* **12**, 939 (2009).
11. B. Y. Hayden, J. M. Pearson, M. L. Platt, *Science* **324**, 948 (2009).
12. Materials and methods are available as supporting online materials on Science Online.
13. B. Knutson, J. Taylor, M. Kaufman, R. Peterson, G. Glover, *J. Neurosci.* **25**, 4806 (2005).
14. B. Knutson, A. Westdorp, E. Kaiser, D. Hommer, *Neuroimage* **12**, 20 (2000).
15. E. Koehlin, C. Summerfield, *Trends Cogn. Sci.* **11**, 229 (2007).
16. M. R. Roessch, C. R. Olson, *Science* **304**, 307 (2004).
17. N. Ramnani, R. C. Miall, *Cereb. Cortex* **13**, 318 (2003).
18. K. E. Stephan et al., *Science* **301**, 384 (2003).
19. M. Corbetta, G. L. Shulman, *Nat. Rev. Neurosci.* **3**, 201 (2002).
20. D. N. Pandya, E. H. Yeterian, in *Neurobiology of Decision-Making*, A. R. Damasio, H. Damasio, Y. Christen, Eds. (Springer-Verlag, Berlin and Heidelberg, Germany, 1996), pp. 13–46.
21. M. Petrides, D. N. Pandya, *J. Neurosci.* **27**, 11573 (2007).
22. M. Matsumoto, K. Matsumoto, H. Abe, K. Tanaka, *Nat. Neurosci.* **10**, 647 (2007).
23. P. R. Montague, B. King-Casas, J. D. Cohen, *Annu. Rev. Neurosci.* **29**, 417 (2006).
24. Supported by the Bettencourt-Schueller Foundation and a EURYI award to E.K. We thank L. Sabarly for his help in conducting the behavioral experiment.

Supporting Online Material

www.sciencemag.org/cgi/content/full/328/5976/360/DC1
Materials and Methods
SOM Text
Figs. S1 to S6

20 October 2009; accepted 5 March 2010
10.1126/science.1183614

Cbln1 Is a Ligand for an Orphan Glutamate Receptor $\delta 2$, a Bidirectional Synapse Organizer

Keiko Matsuda,¹ Eriko Miura,¹ Taisuke Miyazaki,² Wataru Kakegawa,¹ Kyoichi Emi,¹ Sakae Narumi,¹ Yugo Fukazawa,³ Aya Ito-Ishida,^{1,4} Tetsuro Kondo,^{1,5} Ryuichi Shigemoto,³ Masahiko Watanabe,² Michisuke Yuzaki^{1*}

Cbln1, secreted from cerebellar granule cells, and the orphan glutamate receptor $\delta 2$ (GluD2), expressed by Purkinje cells, are essential for synapse integrity between these neurons in adult mice. Nevertheless, no endogenous binding partners for these molecules have been identified. We found that Cbln1 binds directly to the N-terminal domain of GluD2. GluD2 expression by postsynaptic cells, combined with exogenously applied Cbln1, was necessary and sufficient to induce new synapses in vitro and in the adult cerebellum in vivo. Further, beads coated with recombinant Cbln1 directly induced presynaptic differentiation and indirectly caused clustering of postsynaptic molecules via GluD2. These results indicate that the Cbln1-GluD2 complex is a unique synapse organizer that acts bidirectionally on both pre- and postsynaptic components.

Glutamate and its receptors mediate fast excitatory neurotransmission in the mammalian brain. Although the glutamate receptor $\delta 2$ (GluD2) belongs to the ionotropic

glutamate receptor (iGluR) family, it is referred to as an orphan receptor because it has no known endogenous ligands. Nevertheless, GluD2 is essential for the normal development of cerebel-

lar circuits; the numbers of parallel fiber (PF)–Purkinje cell synapses are specifically and dramatically reduced in the *GluD2*-null cerebellum (1). In addition, GluD2 rapidly induces synapse formation (2) and is essential for synapse maintenance in the adult cerebellum (3). Cbln1, a member of the C1q tumor necrosis factor superfamily (4), is expressed and secreted from cerebellar granule cells. The behavioral, physiological, and anatomical phenotypes of *cbln1*-null mice precisely mimic those of *GluD2*-null mice (5), which suggests that Cbln1 and GluD2 may be engaged in a common signaling pathway that is required for the formation and maintenance of

¹Department of Physiology, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160-8582, Japan. ²Department of Anatomy, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo 060-8638, Japan. ³Division of Cerebral Structures, National Institutes for Physiological Sciences, Okazaki 444-8787, Japan. ⁴Department of Cellular Neurobiology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan. ⁵Molecular Neurophysiology, Neuroscience Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Tsukuba 305-8566, Japan.

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: myuzaki@a5.keio.jp

Supporting online material

Divided representation of concurrent goals in the human frontal lobes

Sylvain Charron & Etienne Koechlin

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
Ecole Normale Supérieure
Paris, France.

Correspondence: etienne.koechlin@upmc.fr

Materials and Methods

A-fMRI study

Participants.

Participants (16 females and 16 males aged 19-32 years) had no general medical, neurological, psychiatric or addictive history. They were right-handed as assessed by the Edinburgh Handedness Inventory test (*SI*). Participants provided written informed consent approved by the French National Ethics Committee. They were paid for their participation. One male subject was excluded from the study due to acquisition errors during MRI scanning. The final sample therefore included 31 subjects.

Behavioral protocol.

Subjects responded to visual stimuli by pressing right or left hand-held buttons. Stimuli were letters pseudo-randomly chosen from the word “tablet” and successively presented on a black screen within a square frame. Subjects performed backward letter-matching tasks and pressed left and right hand-held buttons for match and non-match responses. Stimuli were presented in blocks ranging from 7 to 13 trials and ending by a visual feedback showing the actual monetary reward obtained from each block. Stimuli and feedbacks were presented during 500 ms. Stimulus Onset Asynchrony uniformly ranged from 2600 to 3400 ms and were pseudo-randomized across trials. SOAs were jittered in order to optimize temporal sampling of event-related hemodynamic responses.

Cognitive tasks. Subjects began each block of letters by indicating whether the first letter was a “T” and proceeded by indicating whether two successively presented letters were also in immediate succession in the word “tablet”. We referred to this task as the primary task. After a variable number of trials (pseudo-randomized from 3 to 5 trials), square frames changed to triangle frames (*Note that in **Fig. 1**, square and triangle frames are not shown for clarity. These contextual cues are represented by letter formats: Regular capital letters correspond to trials with square frames and Italicized letters to trials with triangles*). This contextual cue instructed subjects to start a secondary backward letter-matching task. The secondary task was identical to the primary task, except that the secondary task started with letters presented in triangle frames.

Thus, subjects had to indicate whether the first letter appearing within a triangle was a “T”, then proceeded with subsequent letters in triangle frames as described above. In each block, furthermore, triangles pointed either downward or upward (*Note that in Fig. 1, italicized lower-case letters corresponds to trials with upward triangles, and italicized, upper-case letters to trials with downward triangles*). Downward triangles instructed subjects to abandon the primary task, when starting the secondary task (*switching* condition). By contrast, upward triangles instructed subjects to only postpone the execution of the primary task, when starting the secondary task (*branching* condition). After a variable number of triangle trials (pseudo-randomized from 3 to 5 trials) triangles changed to squares again, instructing subjects to abandon the secondary task. In the *switching* condition, subjects then started over the primary task (first matching with letter “T” and so on.). In the *branching* condition, subjects reverted back to the primary task awaiting execution, i.e. subjects proceeded with the primary task as if no triangle trials occurred. Two to three trials later, a visual feedback was presented indicating the monetary reward obtained from this block (see below). 1000 ms after feedback offsets, the next block of letters started.

Reward scheme. Subjects were instructed that pay-offs depended upon their performance in each task as follows. In each block of letters, colors of letters indicated the rewards at stake for the primary and secondary task (see Fig. 1). Green letters signaled a small reward (0.04 euros), red letters signaled a large reward (1 euro). Subjects earned the reward associated with a task, provided that they performed the task with no errors. The reward was not earned if one error was made and each additional error incurred a loss equal to the reward (-0.04 euros for green letters, -1 euro for red letters). At the end of each block of letters, visual feedbacks indicated the total pay-off gained from both tasks.

Factorial design and controlled parameters. The protocol formed a 2x2x2 *balanced* factorial design crossing condition (switching vs. branching), primary task reward (small vs. large) and secondary task reward (small vs. large) as within-subject factors.

All task parameters including letter-identity, SOAs, numbers of trials in each task, response-sides were pseudo-randomized and orthogonalized with the experimental factors within each subject.

Within each subject, in particular, the ratio of left and right responses (i.e. match/nonmatch responses) was equal to one for each level of primary and secondary reward factors. Moreover, associations between match/non-match responses and response sides (left vs. right) were counterbalanced across subjects and genders. We controlled that all these parameters remained appropriately counterbalanced even after factoring out error trials.

Order and transition of blocks of letter were counterbalanced across experimental factors within subjects.

Data acquisition

Overall, the protocol included 192 blocks of letters, i.e. 24 blocks for each cell of the factorial design. For practical reasons (duration of fMRI sessions, subjects’ fatigue), we administered the behavioral protocol in two MRI sessions. Each MRI session was divided in six scanning runs,

each including 16 blocks. The two sessions were administered within two weeks for every subject. Subjects practiced the tasks and familiarized with the whole behavioral protocol a few days before the first session. Subjects were informed on the rewarding scheme before training. As explained to subjects, only performance during scanning sessions yielded to actual monetary pay-offs (although feedbacks were also presented during training sessions).

We used a 3T Siemens Trio whole-body and RF coil scanner to perform 12 series of 172 functional axial scans for each subject (TR 2000 ms, TE 30 ms, flip angle 90 deg, echo spacing 0.53 ms, FOV 192 x 192 mm², acquisition matrix 64x64, thickness 3 mm, 37 interleaved and joint slices, voxel size 3 x 3 x 3 mm³) and one structural scan.

We administered the behavioral protocol using the Matlab Psychtoolbox (www.mathworks.com, www.psychtoolbox.org). Response times and errors were recorded and analyzed using repeated-measure ANOVAs. In these analyses, the first trial of each task in every block was factored out for consistency with computations of brain activations (see below), although including these trials did not affect the results.

Computations of brain activations

We processed fMRI data using the SPM2 software package (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) with standard interslice temporal rephasing, standard realignment, nonlinear normalization to the stereotaxic Talairach atlas (Montreal Neurological Institute EPI-template, images resampled at 4 x 4 x 4 mm³) and spatial smoothing (isotropic 3D Gaussian kernel, 10 mm). Temporal correlations were estimated using restricted maximum likelihood estimates of variance components using a first-order autoregressive model. The resulting non-sphericity was used to form maximum likelihood estimates of the activations.

We used standard statistical procedures to compute brain activations. Statistical parametric maps were obtained from local fMRI signals using a linear multiple regression model with event- and epoch-related regressors and realignment parameters as covariates. Event-related regressors (Dirac functions convolved with the canonical hemodynamic response function) modeled separately the first trials of primary and secondary tasks, the return trials of primary tasks immediately following secondary task performances, and feedback occurrences. Epoch-related regressors (box-car functions convolved with the canonical hemodynamic response function) modeled separately series of trials corresponding to primary and secondary task performances, excluding trials mentioned above. Distinct regressors were associated with each cell of the factorial design. Finally, blocks of letters containing response errors were factored out. Thus, we analyzed only blocks when subjects received the rewards associated with both tasks.

We estimated regression parameters in every voxel for each subject. Then, parameter estimates were entered in a between-subject, random-effect analysis for obtaining statistical parametric maps. We identified brain activations exhibiting significant contrasts of parameter estimates with a voxel-wise ($T = 2.95$, $P < 0.005$, uncorrected) and cluster-wise ($P < 0.05$, corrected for multiple comparisons over search volumes) significance thresholds. In whole-brain analyses, the corrected cluster-wise threshold was equal to 28 voxels. In the region-of-interest analyses described below, corrected cluster-wise thresholds were larger than 8 voxels.

All brain activations reported in the paper were computed from epoch-related regressors associated with secondary task performances in the switching (referred to as *single-task trials*) and branching (referred to as *dual-task trials*) condition. These epoch-related activations pertained to sustained single- and dual- task performance and excluded transient effects associated with task switching, which were captured by event-related regressors.

1. Regions involved in dual- task performance. We searched over the whole brain for regions showing a main effect of condition, i.e. sustained responses larger in dual-task than single-task trials. The resulting statistical parametric map was further segmented into separate activation clusters using a more conservative voxel-wise threshold corrected for multiple comparison ($T=5.58$, $P < 0.05$, Bonferroni's correction).

2. Regions driving single-task performance according to rewards. We searched over the whole brain for regions exhibiting a main effect of secondary reward in single-task trials, i.e. sustained responses over single-task trials increasing with secondary rewards.

3. Regions associated with primary or secondary rewards in dual-task trials. Given our hypotheses, we first used a Region-Of-Interest (ROI) approach: we searched for the activations exhibiting a main effect of primary or secondary rewards in dual-task trials (i.e. sustained responses in dual-task trials increasing with primary or secondary rewards) over the MFC regions identified in the two preceding whole brain analyses (analyses 1 & 2 which identified virtually the same MFC regions). Then, we searched for such effects in every other brain regions identified by these two preceding analyses. Importantly, the effects of primary and secondary rewards were *statistically independent* of the contrasts used to compute all these brain regions because the protocol formed a *balanced, factorial design*, thereby preventing from any selection biases in statistical tests (S2). Finally, we also searched for such reward effects over the whole brain.

4. Regions associated with joint increases of primary and secondary rewards in dual-task trials. Given our hypotheses, we first used a ROI approach as above: we searched in the frontopolar regions involved in dual- compared to single- trials for the activations associated with joint increases of both primary and secondary rewards (sustained responses in dual-task trials associated with large primary and secondary rewards compared to sustained responses in all other dual-task trials) Then, as above, we searched for such effects in every other brain region identified by the two preceding whole brain analyzes (1 & 2). Again, the effects of primary and secondary rewards were *statistically independent* of the contrasts used to compute these regions because the protocol formed a *balanced, factorial design*, thereby preventing from any selection biases in statistical tests (S2). Finally, we searched for such effects over the whole brain.

Post-hoc analyses

Additional post-hoc Analyses of Variances (ANOVAs) were carried out on the activations identified above to further assess the effects of critical significance. For that purpose, we averaged parameter estimates of epoch-related regressors associated with secondary task performance over each activation cluster. Then, for each cluster, we entered the averaged estimates in a repeated-measure $2 \times 2 \times 2$ ANOVA with condition (switching vs. branching), primary rewards (small vs. large) and secondary rewards (small vs. large) as within-subject

factors. Importantly, all the results of statistical tests reported in the paper are unaffected by any selection biases, because we analyzed only the effects statistically independent of the contrasts used to identify brain regions (*balanced factorial design*) (S2).

B-Behavioral study

Here we describe the behavior experiment we conducted to test the prediction that the frontal function is unable to accurately drive more than two concurrent tasks at one time.

Participants

Subjects were right-handed graduate university students (8 females, 8 males, aged 22-29). They provided written informed consent approved by the French National Ethical Committee. They were trained on the tasks until they reached an overall accuracy threshold >90% in every condition. Testing occurred a day after training and lasted about one hour. The instruction was to respond accurately and quickly.

Protocol

Subjects responded to successively presented visual stimuli by pressing left- and right- handed response buttons. The stimulus sequence was *self-paced* with each stimulus remaining on the screen until subjects responded. Inter stimulus interval was 500ms. The protocol included four conditions (see **Fig. S5**):

1. The *simple branching* (SBr) condition was virtually identical to the branching condition used in the fMRI study. The only difference is that there were no square/triangle frames and color of letters was used as contextual cues triggering task-switching rather than varying incentives. Accordingly, primary tasks were performed on black letters and secondary tasks on orange letters (as shown in **Fig. S5**). Additional blue letters were also intermixed with orange letters and were simply distractors: subjects had to ignore these letters. Thus, orange and blue letters corresponded to *dual-task* trials: in orange trials, subjects performed the secondary task, while maintaining the primary task in a pending state; in blue trials, subjects maintained both the primary and secondary task in a pending state.

2. The *double-branching* (DBr) condition was similar to the simple branching condition, except that subjects had to perform a *tertiary task* on blue letters. On all other letters, subjects performed exactly as in the simple branching condition. The tertiary task was identical to primary and secondary tasks, except that the tertiary task started with letters presented in blue: subjects had to indicate whether the first blue letter was a “T”, then proceeded with subsequent blue letters as described above (see section fMRI study, cognitive tasks). Thus, orange letters corresponded to *dual-task* trials, whereas blue letters corresponded to *triple-task* trials: subjects performed the tertiary task, while maintaining the primary and secondary task in a pending state.

3. The *2-back* condition (2-B) is a single-task condition matching the complexity of *simple branching* in terms of the number of items manipulated in working memory (working memory load). All presented letters were black and subjects performed the 2-back variant of the primary

task: they had to respond whether the current letter and the letter presented *two trials earlier* were in immediate succession in the word “tablet”. Thus, the 2-back task required subjects to maintain and update two items in working-memory as in dual-task trials.

4. Similarly, the *3-back* condition (3-B) is a single-task condition matching the complexity of *double* branching in terms of the number of items manipulated in working memory (working memory load). Again, all presented letters were black and subjects performed the *3-back* variant of the primary task: they had to respond whether the current letter and the letter presented *two trials earlier* were in immediate succession in the word “tablet”. Thus, the 3-back task required subjects to maintain and update three items in working-memory as in triple-task trials.

In each condition, stimuli were pseudo-randomly chosen so that the proportion of left and right responses was equal. In the simple and branching condition, the length of each uninterrupted series of black, orange or blue letters were pseudo-randomized and included two letters on average. The experiment was administered in two sessions using the EXPE software package (S3). Each condition was included once in each session as a block of 46 stimuli. Short breaks (a few minutes) were inserted between blocks. For each subject, order of conditions was inverted between the two sessions. Thus, order of conditions was counterbalanced within subjects and was also counterbalanced between subjects and gender.

Overall, the four conditions formed a 2x2 repeated-measure factorial block design crossing working-memory load (2 vs. 3 items) and branching (absence vs. presence of branching structures) as within-subject factors.

In the branching conditions described above, *return trials* refer to the first trials when subjects reverted back to a pending task right after performing an alternative task. In all conditions, chance level in every trial-type including return trials is 50%. The theoretical hypothesis that no more than one pending task can be concurrently driven during the execution of another task predicts that one between both pending tasks should be systematically discarded. The hypothesis therefore predicts that in the double branching condition, performance should be close to chance level in half of return trials (returning to primary or secondary tasks), so that error rates in return trials should be close to 25%.

Supplementary fMRI Results

In the main text, we report all brain activations computed as described in Materials and Methods (analyses 1, 2, 3, 4). Here, we first report the full results of additional cross-hemispheric analyses assessing lateralization of reward effects within the dACC (**Fig. 4**) and premotor cortex (**Fig. S3**). We then provide additional data from *post-hoc* factorial analyses and whole brain analyses, which are not reported in the main text.

1-Cross-hemispheric analyses of variances. To assess the segregation of reward effects found in dual-task trials between the left and right dACC as well as between the left and right premotor

cortex, we performed additional statistical tests for accepting the hypothesis that the effects observed in one hemisphere were not present in the other hemisphere.

Analyses of dACC activations. First of all, to avoid any selection bias in statistical tests we used a “leave-one-out” procedure for collecting activation data (S2): For every subject, we averaged the parameter estimates of epoch-related regressors over the dACC activation clusters showing significant main reward effects on dual-task trials in the 30 *other* subjects (computed as described in Materials & Methods, computation of brain activations). Then, we entered these averaged estimates in repeated-measure 2 x 2 x 2 ANOVAs including primary rewards (small vs. large), secondary rewards (small vs. large) and hemisphere (left vs. right) as within-subject factors. A first ANOVA was performed on averaged estimates associated with dual-task trials. A second ANOVA was performed on those related to single-task trials. These data are shown in **Fig. 4**.

In dual-task trials (**Fig. 4, top**), critically, we found a significant hemisphere x primary reward interaction ($F = 6.4$, $P = 0.017$) and a significant hemisphere x secondary reward interaction ($F = 7.0$, $P = 0.013$), but no three-way interaction (hemisphere x primary x secondary reward: $F < 1$). In the left dACC, only the main effect of primary rewards was significant (primary reward effect: $F = 7.4$, $P = 0.01$; all other effects: $F_s < 1.1$, $P > 0.3$) whereas in the right dACC, only the main effect of secondary rewards was significant (secondary reward effect: $F = 8.3$, $P < 0.007$; all other effects: $F_s < 1$).

In single-task trials (**Fig. 4, bottom**), neither hemisphere x reward interactions (both $F_s < 1.4$, $P > 0.24$) nor three-way interaction (hemisphere x primary x secondary reward: $F < 1$) were significant. Only the main effect of secondary reward was significant (secondary reward effect: $F = 12.1$, $P = 0.002$; all other effects: $F_s < 1$);

Thus, in single-task trials left and right dACC encoded secondary rewards only, whereas in dual-task-trials, left dACC encoded primary rewards and right dACC secondary rewards only.

Analyses of premotor activations. Similar analyses were performed on premotor activations to test whether the lateralization of rewards effects found in the dACC replicate in the premotor cortex. In dual-task trials, the effects of primary and secondary rewards involved virtually symmetrical regions in the left and right premotor regions, respectively. To further assess such a symmetry of premotor activations, we used the following procedure for collecting activation data, which also removes any selection bias in statistical tests (S2): estimates of left premotor activations were averaged over the cluster defined as the *exact* symmetrical region of right premotor activations described above as being associated with secondary reward effects in dual-task trials. Conversely, estimates of right premotor activations were averaged over the cluster defined as the *exact* symmetrical region of left premotor activations described above as being associated with primary reward effects in dual-task trials. As above, we entered these averaged estimates in repeated-measure 2 x 2 x 2 ANOVAs including primary rewards (small vs. large), secondary rewards (small vs. large) and hemisphere (left vs. right) as within-subject factors. A first ANOVA was performed on averaged estimates associated with dual-task trials. A second ANOVA was performed on those related to single-task trials. These data are shown in **Fig. S3**.

In dual-task trials (**Fig. S3, top**), we found the *same* hemisphere x primary reward interaction ($F = 3.28$, $P = 0.08$) and hemisphere x secondary reward interaction ($F = 4.1$, $P = 0.05$) as those

observed in the dACC: In the left premotor cortex, only the main effect of primary rewards was significant ($F = 6.5$, $P = 0.016$, all other effects: $F_s < 1$), whereas in the right premotor, only the main effect of secondary rewards was significant ($F = 11.2$, $P = 0.002$; all other effects: $F < 1$). Again, there was no three-way interaction (hemisphere \times primary \times secondary reward: $F < 1$).

In single-task trials (**Fig. S3, bottom**), neither the hemisphere \times reward interactions (both $F_s < 1$) nor the three-way interaction (hemisphere \times primary \times secondary reward: $F = 1.8$, $P = 0.19$) were significant. As in the dACC, only the main effect of secondary reward was significant (secondary reward effect: $F = 8.7$, $P = 0.006$; primary reward effect: $F < 1$; primary \times secondary reward interaction: $F = 2.8$, $P = 0.1$).

Altogether, these results confirm the functional segregation observed between the left and right dACC as well as between the left and right premotor cortex in driving the two concurrent tasks.

2-Post-hoc regional factorial analyses. As mentioned in the main text, activations increasing significantly with secondary rewards in single-task trials were identified bilaterally in brain regions of the motivational system including the striatum, insula, pre-SMA, dACC, and in lateral prefrontal regions (BA 44/45/46, inferior and middle frontal gyrus) (**Fig. S1**). Activations associated with dual-task compared to single-task trials were identified in the frontopolar, lateral prefrontal (BA 44/45/46, inferior and middle frontal gyrus), dACC, pre-SMA, dorsal premotor, and inferior parietal regions. Among all these regions, significant effects of primary and secondary rewards in dual-task trials were found only in the dACC, frontopolar and premotor activations as described in the main text.

Additionally, post-hoc factorial analyses performed in all these regions (see Materials and Methods above) revealed the following trends in *dual-task* trials: In the parietal regions, activations showed marginally significant effects of secondary rewards ($F_s < 4.5$; $P_s > 0.042$; all other effects: $F_s < 2.35$, $P_s > 0.27$). In the *right* insula and *right* posterior prefrontal region (inferior frontal gyrus, BA 44), activations tended to increase with secondary rewards ($F = 2.66$, $P = 0.11$ and $F = 3.56$, $P = 0.07$, respectively), whereas in the *left* insula and *left* pre-SMA, activations tended to increase with primary rewards ($F = 3.27$, $P = 0.08$ and $F = 2.50$, $P = 0.12$, respectively). In all other regions, activations showed no significant effects of primary and secondary rewards (all $F_s < 2.05$, $P_s > 0.16$). These trends are consistent with the functional segregation observed between left and right dACC and premotor cortex.

3-Whole brain analyses of reward effects in dual-task trials. Whole brain analyses revealed that in addition to the dACC, premotor and frontopolar regions, only the ventral tegmental area exhibited reward-related activations in dual-task trials: As reported in the main text, VTA activations increased with secondary rewards only (all other effects: $F_s < 1$; MNI coordinates of activation peak: $X/Y/Z = -4/-16/-12$, **Fig. S4**). Using a more liberal cluster-wise threshold with no corrections for multiple comparisons over the whole brain volume (> 8 voxels, which corresponds to the minimal corrected threshold used in ROI analyses, see above), we found only two additional reward-related activation clusters in dual-task trials: in the posterior cingulate cortex, where activations in dual-task trials increased with secondary rewards only; and in the *left* posterior prefrontal cortex (inferior frontal gyrus, BA 44), where activations in dual-task trials

increased with primary rewards only. Again, these trends are consistent with the functional segregation observed between left and right dACC and premotor cortex.

Supplementary Discussion

In the main text, we reported the results of the behavioral experiment including the simple and double branching condition (see Materials and Methods above and **Fig. S5**): RTs and ERs recorded in the different tasks were similar between the simple and double branching condition ($F < 1$, **Fig. S6c, d**), except *return* ERs ($F = 20$, $P < 0.001$; **Fig. S6a, b**): Return ERs in the double condition (primary task: 21.3%; secondary task: 20.0%) were three times as large as those in the simple condition (= 7%) and similar to the predicted level (= 25%, both $T_s < 1.25$, $P > 0.23$). Critically, the poor accuracy confined to *return* trials in the double compared to simple condition can neither be ascribed to:

(1) time pressure because all trials were self-paced. Moreover, in both return and no-return trials, RTs were not faster in the double than simple branching condition, so that there was no global speed-accuracy trade-off between the double-branching and other conditions.

(2) variations of global cognitive factors (such as attention, motivation, fatigue etc.) across conditions because ongoing task performance on no-return trials was not altered in the double-branching compared to other conditions (**Fig. S6c, d**),

(3) nor to increased working-memory load. Indeed, in two control single-task conditions matching the simple and branching conditions in terms of working memory load (2-back and 3-back letter matching tasks (*S4*): see Materials and Methods above and **Fig. S6**), ERs remained similar to *return* ERs in the simple branching condition (difference $< 2.1\%$, $F < 1.25$, $P > 0.28$, **Fig. S6a**).

Note also that consistent with previous results (*S4*), RTs in control conditions significantly increased with working-memory load ($P < 0.001$, **Fig S6b**) because in N-back tasks, response selection requires subjects to update in every trial the whole list of N items in working-memory. In the branching conditions, by contrast, response selection processes in return trials — especially in returning to primary tasks — occur independently of the number of items stored in working-memory in preceding trials. Consistently, RTs in return trials were not significantly slower in the double than single branching condition ($F < 1$).

Subjects' performances in the control conditions clearly show that subjects have the *working-memory* capacity to process the information required for performing the double-branching condition (possibly by using more deliberation time). The critical question is therefore why this capacity is not used in the double branching condition. As mentioned above, this fact cannot be accounted for by time pressure, speed-accuracy trade-off, global cognitive factors like attention, motivation, fatigue etc.

In contrast to N-back conditions, however, the branching conditions involve totally independent tasks (primary and secondary tasks in the simple branching condition, as well as tertiary tasks in the double branching condition). Moreover, switching between these tasks occur at unpredictable times, thereby preventing subjects from easily integrating these tasks into a single superordinate, structured plan as in N-back tasks (see *S5*). Consequently, the remaining account is that subjects precisely lack the *motivational/executive* capacity for dividing and driving working memory resources across more than two independent concurrent tasks. This interpretation precisely matches the prediction inferred from fMRI data.

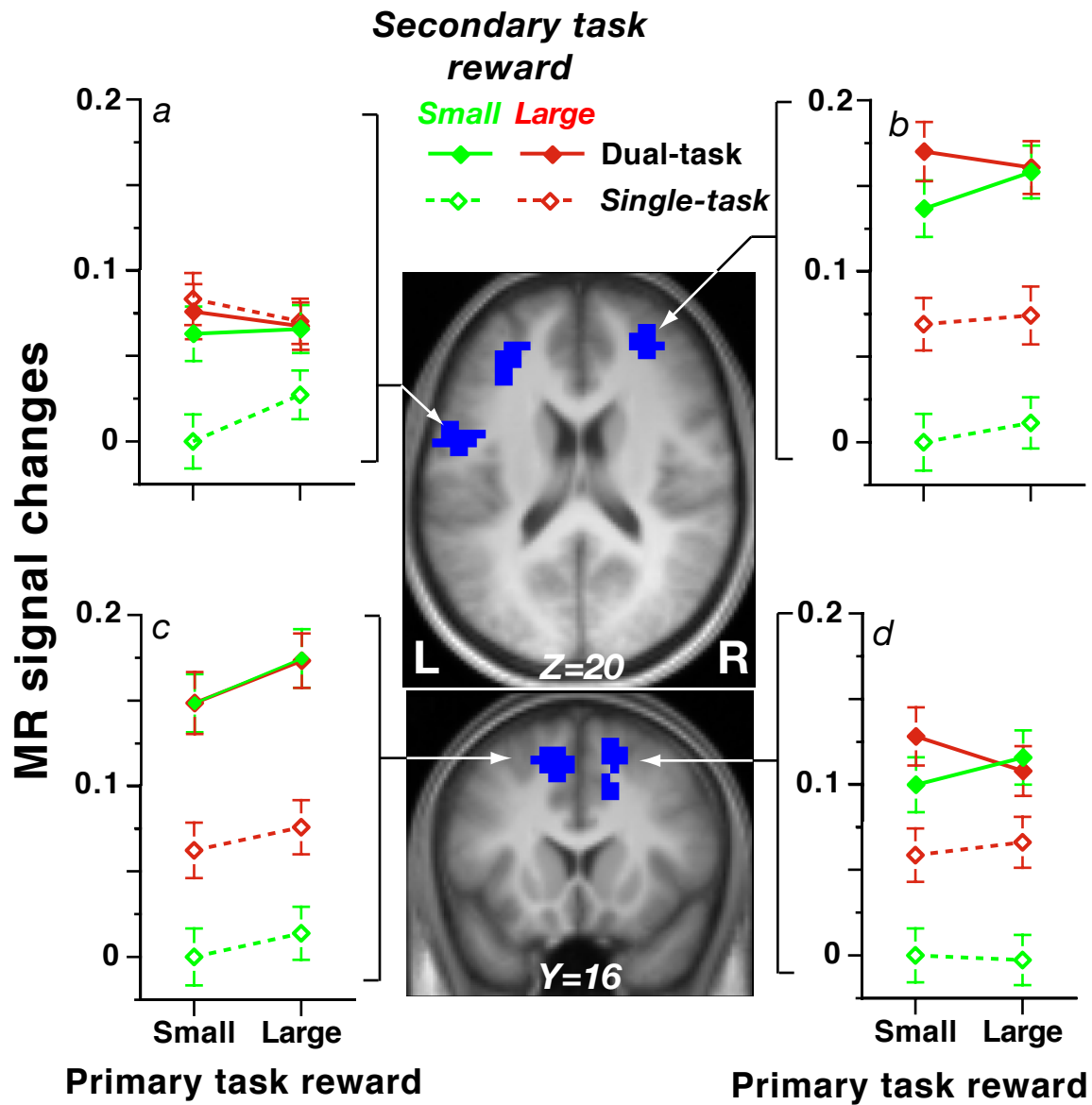


Figure S1. Factorial analyses of reward-related activations in single-task trials.

Activations are superimposed on anatomical slices averaged across subjects (neurological convention, voxel-wise threshold: $T > 2.95$, $P < 0.005$, corrected cluster-wise threshold: $P < 0.05$) and indexed by coronal (Y) and axial (Z) MNI coordinates. Blue: frontal activations in single-task trials (secondary task performance in the switching condition), which increased significantly with secondary rewards. MNI coordinates (X/Y/Z) of maximal T-scores: right ACC: 16/20/56 & 12/12/40; left ACC: -8/20/56; left pre-SMA: -16/4/64; left and right middle prefrontal cortex: -32/40/16 & 28/48/20; left posterior prefrontal cortex: -44/4/16. **a** to **d**: factorial analyses of activations (averaged over each cluster, \pm SE across subjects) crossing primary and secondary reward factors. Dashed lines: activations in single task trials. Solid lines: activations in dual-task trials.

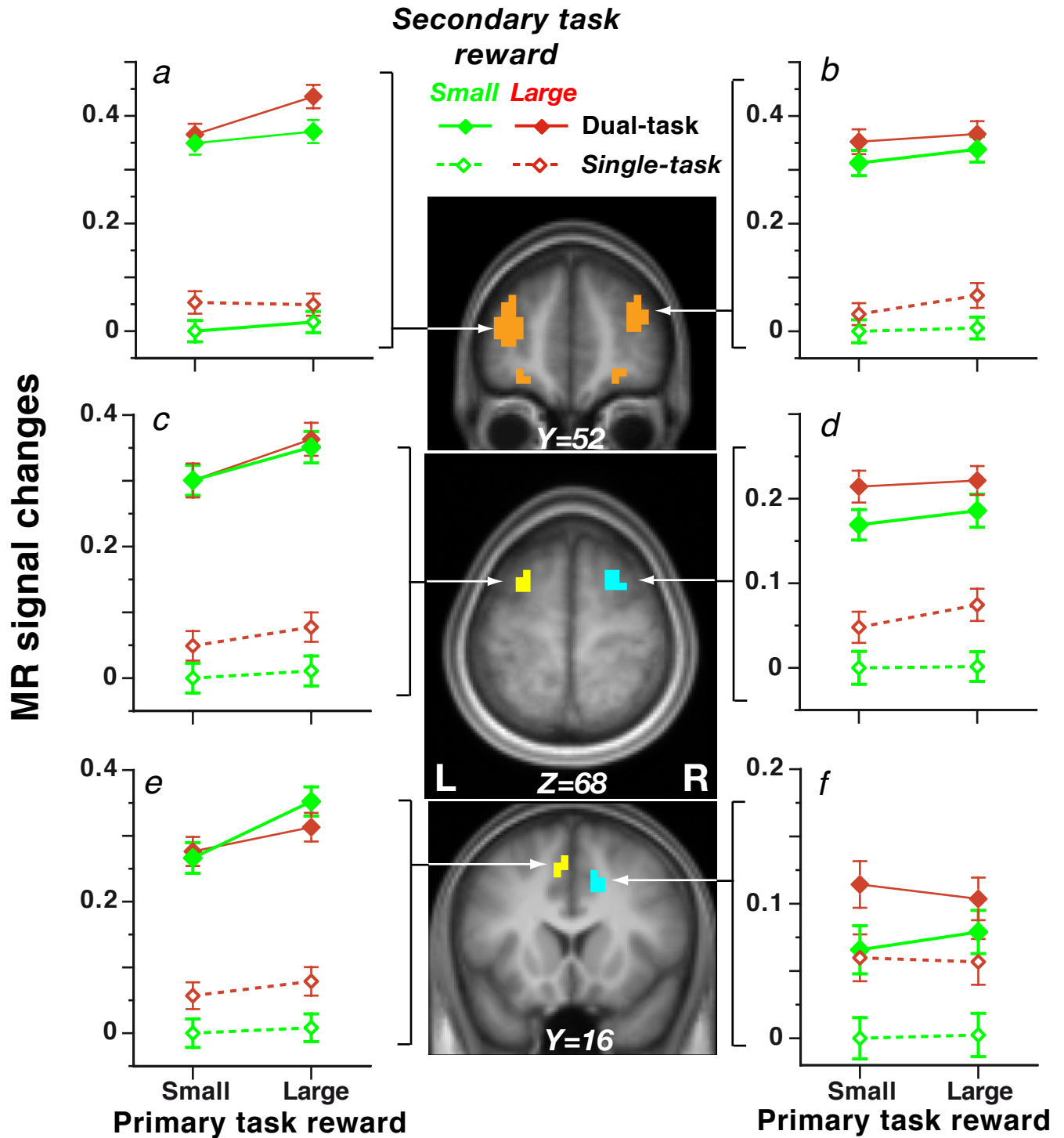


Figure S2. Factorial analyses of activations observed in dual-task trials.

Activations are superimposed on anatomical slices averaged across subjects (neurological convention, voxel-wise threshold: $T > 2.95$, $P < 0.005$, corrected cluster-wise threshold: $P < 0.05$) and indexed by coronal (Y) and axial (Z) MNI coordinates. MNI coordinates of maximal T-scores are provided below (X/Y/Z). **Orange**, frontopolar activations in dual- compared to single- task trial: left and right BA 10: -36/52/16 & 36/48/28. **Cyan**, activations in dual-task trials (secondary task performance in the branching condition) increasing significantly with secondary rewards: right ACC: 12/16/40; right premotor cortex: 20/8/68. **Yellow**, activations in dual-task trials increasing significantly with primary rewards: left ACC: -8/16/52; left premotor cortex: -28/8/68. **a to f**: factorial analyses of activations (averaged over each cluster, \pm SE across subjects) crossing primary and secondary reward factors. Solid lines: activations in dual-task trials (also shown in Fig. 3). Dashed lines: activations in single task trials.

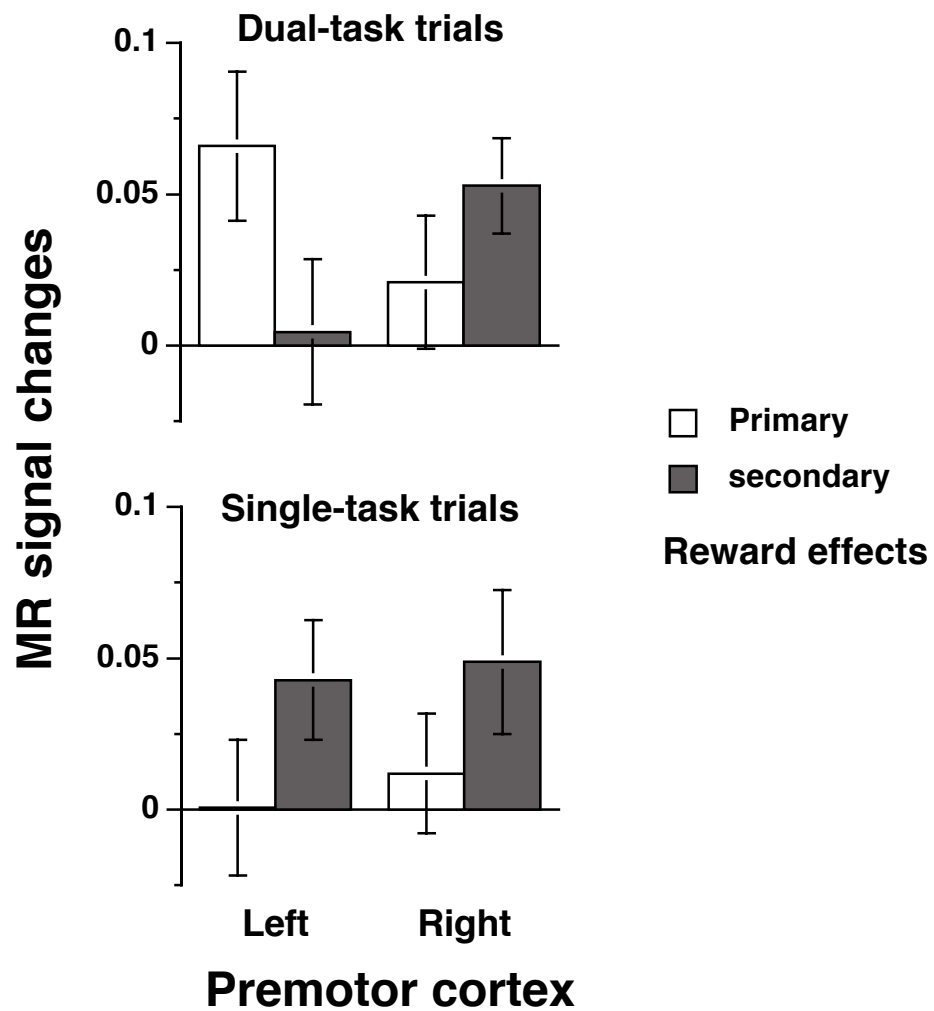


Fig. S3. Rewards effects in left and right premotor cortex. Factorial analyses of premotor activations in single- and dual-task trials statistically independent of cluster identifications crossing primary, secondary rewards and hemispheres as within-subjects factors (\pm SE across subjects) . See supporting online results for data collection and statistical results.

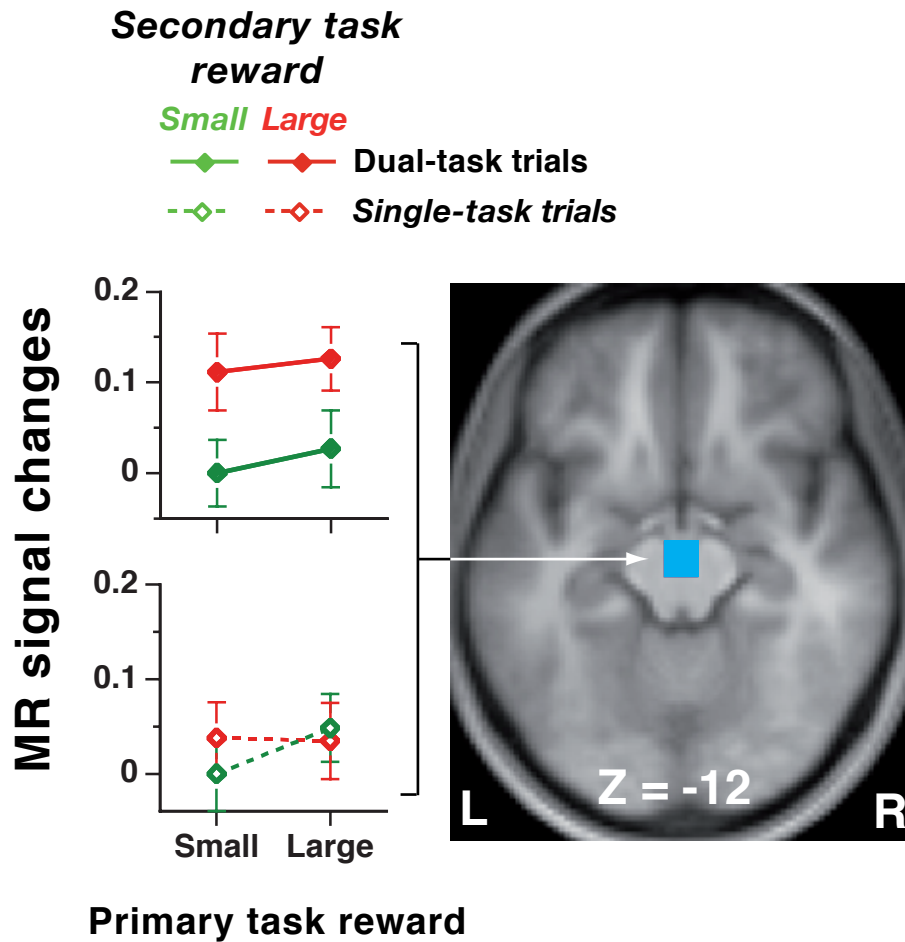


Figure S4. Whole-brain analyses of reward-related activations in dual-task trials.

Activations are superimposed on anatomical slices averaged across subjects (neurological convention, voxel-wise threshold: $T > 2.95$, $P < 0.005$, corrected cluster-wise threshold: $P < 0.05$) and indexed by axial (Z) MNI coordinates. Significant activations were found only in the ventral tegmental area and showed a significant effect of secondary rewards in dual-task trials (Cyan). MNI coordinates (X/Y/Z) of maximal T-scores: -4/-16/-12. Graphs on the left show factorial analyses of ventral tegmental activations (averaged over each cluster, \pm SE across subjects) crossing primary and secondary reward factors in single-task trials (dashed lines) and dual-task trials (see supporting online results).

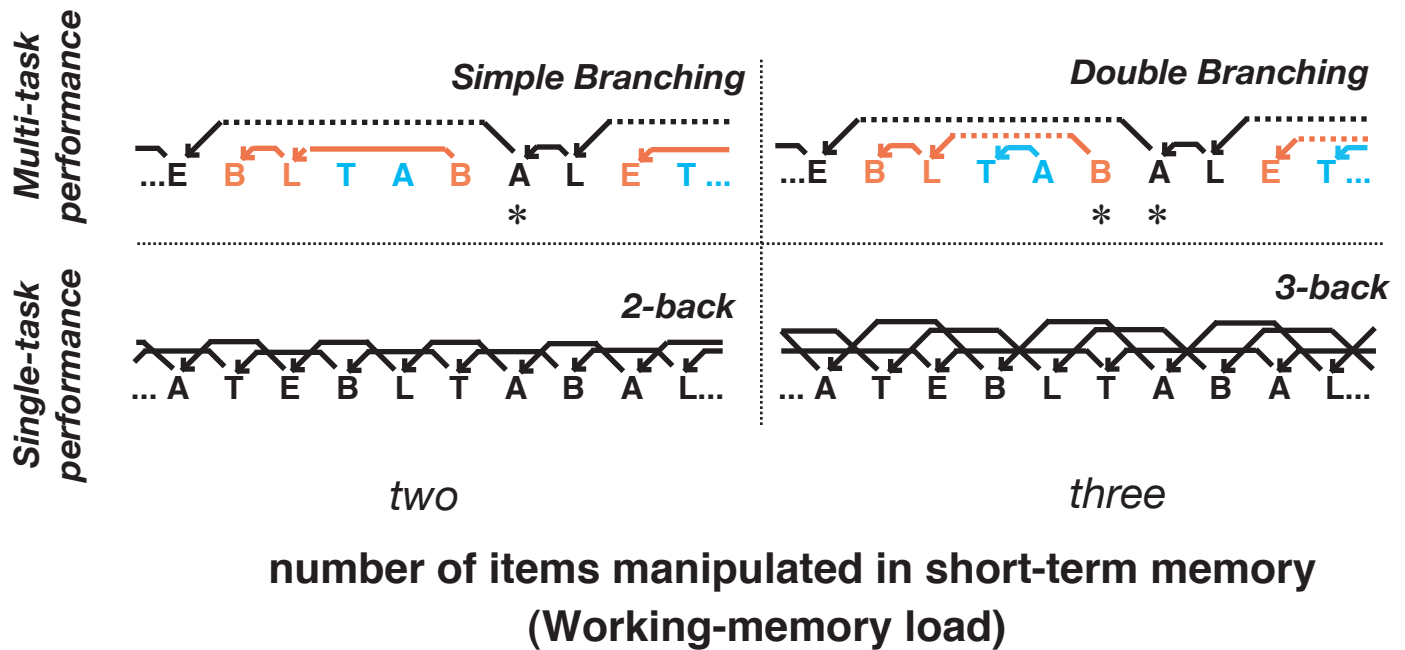


Figure S5. Behavioral protocol. Typical series of stimuli presented in the four conditions (simple and double branching conditions, 2- and 3- back conditions). In every condition, stimuli were pseudo-random series of colored letters from the word “TABLET”. In the simple branching condition, subjects performed the primary task on black letters, the secondary task on orange letters and blue letters were distractors to be ignored. In the double branching condition, subjects performed as in the simple branching condition, except that they additionally performed a tertiary task on blue letters. The 2- and 3- back conditions are single-task, control conditions matching working-memory load in the simple and branching condition, respectively. In the N-back conditions, subjects had to compare each presented letter with the letter presented N trials earlier and to decide whether these two letters were in immediate succession in the word TABLET. Arrows in the figure represent backward matching involved in each task. Dashed arrows represent tasks maintained in a pending state during the execution of another task. Asterisks (*) show *return* trials, when subjects reverted back to pending tasks. See supporting online Materials and Methods for details.

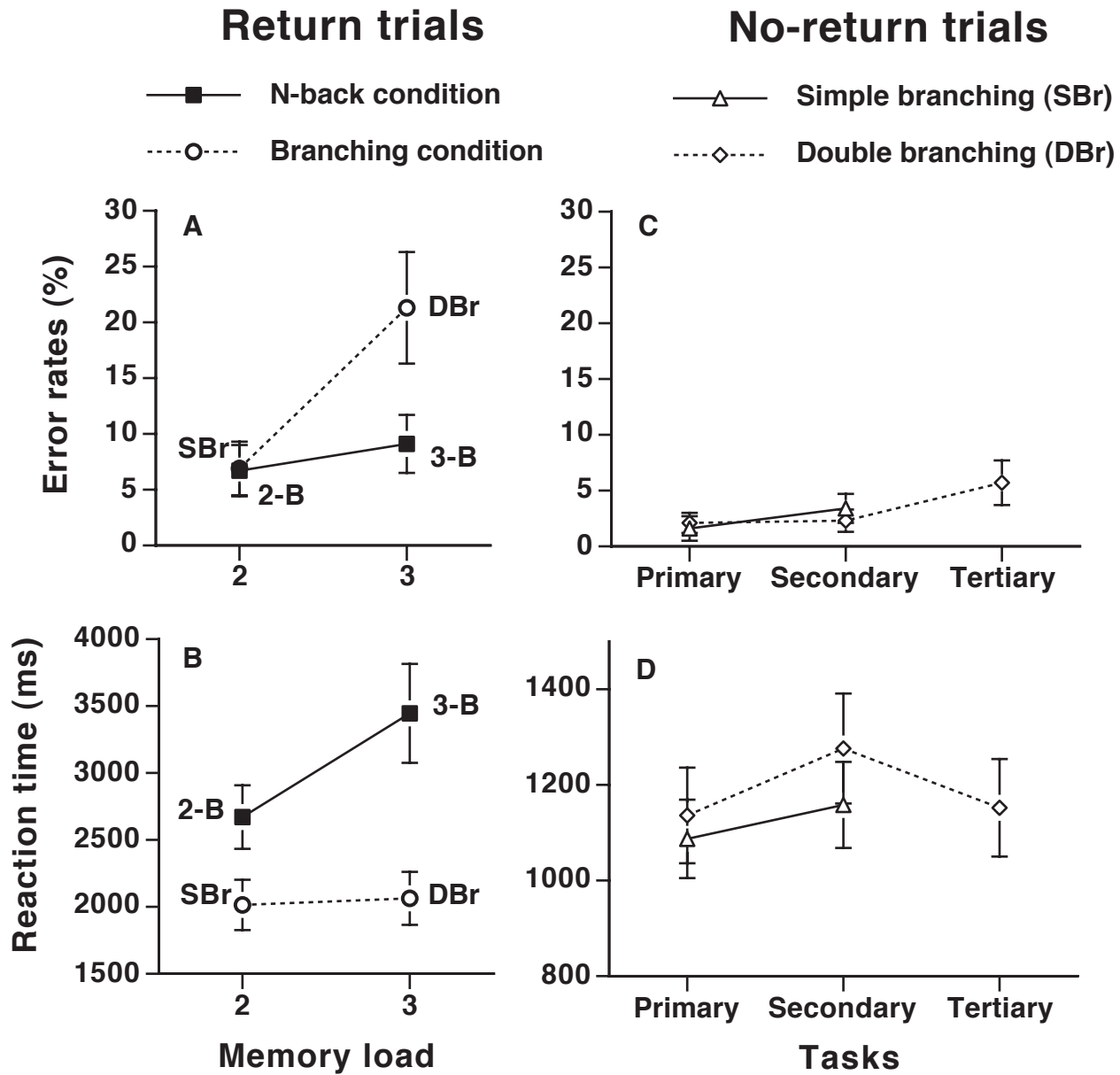


Figure S6. Behavioral performances.

Mean Error Rates (top) and Reaction Times (bottom, computed over correct responses) across subjects (\pm SE).

A, B: ERs and RTs in return trials of primary tasks (see Fig. S4 and text) in branching conditions compared to those in memory-matched control conditions, i.e. 2- and 3- back conditions. **C, D:** ERs and RTs for primary, secondary and tertiary tasks (black, orange and blue trials in Fig. S3, respectively) excluding return trials in branching conditions. See supplementary text for discussion.

References

- S1. R. C. Oldfield, *Neuropsychologia* 9, 97 (Mar, 1971).
- S2. N. Kriegeskorte, W. K. Simmons, P. S. Bellgowan, C. I. Baker, *Nat Neurosci* 12, 535 (May, 2009).
- S3. C. Pallier, E. Dupoux, X. Jeannin, *Behavior Research: Methods, Instruments, & Computers* 29, 322 (1997).
- S4. L. E. Nystrom *et al.*, *Neuroimage* 11, 424 (2000).
- S5. E. Koechlin, G. Corrado, P. Pietrini, J. Grafman, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 7651 (2000).